Toulouse 1972

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 59

ASSOCIATION CANCER LEUCÉMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

(A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS)

THÈSE

pour le doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Mai 1972

par

MICHEL BRETAGNE

Membres du Jury :

MM. GADRAT — Président

J. MONNIER
M. SALVADOR
P. COMBES — Assesseurs

G. PONTONNIER
P. POISSON — Suppléant (en surnombre)

IMPRIMERIE LIÉNARD - GAILLAC

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0053

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÈE 1972 N° 59

ASSOCIATION CANCER LEUCÉMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

(A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS)

THÈSE

pour le doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Mai 1972

par

MICHEL BRETAGNE

Membres du Jury :

MM.	GADRAT	Président
	J. MONNIER	Assesseurs
	M. SALVADOR	
	P. COMBES	
	G. PONTONNIER	Suppléant
	P. POISSON	(en surnombre)

IMPRIMERIE LIÉNARD - GAILLAC

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL-SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2ème Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. VINCENT	Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. BOUISSET	Professeur honoraire	M. PONS.

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurg. Orthopédique et Traumatologique	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jarques	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan,
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatique	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médicale Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo--Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Aantomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Dermatologie, Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan,
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.P.

Liste arrêtée le 30 mars 1972

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MA FEMME

A NOTRE FILS FRANCK

A MES PARENTS

En gage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MES GRANDS-PARENTS

En témoignage de mon attachement.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA MARRAINE

Avec mes remerciements pour sa participation à ce travail.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous avez bien voulu accepter la présidence de notre Jury.

Veuillez trouver ici l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'U.E.R. Sciences Médicales Toulouse-Purpan

En témoignage de gratitude pour nous avoir accueilli dans son service et facilité la réalisation de ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SALVADOR

Maître de Conférence Agrégé de Thérapeutique
Réanimation médicale - Rééducation fonctionnelle - Hydrologie
Médecin des Hôpitaux

Nous avons été un de vos élèves, nous vous remercions de bien vouloir siéger à notre jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR COMBES

Maître de Conférence Agrégé de Radiologie
Radiologiste des Hôpitaux

Vous avez bien voulu accepter de siéger à notre jury de Thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre déférence et de nos remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PONTONNIER

Maître de Conférence Agrégé de Gynécologie et d'Obstétrique
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger à notre jury de Thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR POISSON

Médecin chef de l'Hôpital d'Albi

Pendant près de trois ans vous avez été notre Maître, votre sens de l'humain a guidé notre expérience.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PRIS

Chef de Clinique à la Faculté

Assistant des Hôpitaux

Votre aide souvent sollicitée nous a permis d'apprécier votre inaltérable gentillesse et votre grande compétence.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ESPAGNO

Professeur Agrégé d'Obstétrique

A MONSIEUR LE DOCTEUR MONROZIES

Professeur d'Accouchement et d'Obstétricie sociale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PONTONNIER

Professeur de Clinique Obstétricale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHES

Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir parmi vos élèves.
Veuillez trouver ici l'expression de notre fidèle reconnaissance.

Nous tenons à remercier tout particulièrement :

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIZET

Chirurgien de la Maternité d'Albi

MONSIEUR LE DOCTEUR DE VEDELLY

Médecin de la Maternité d'Albi

Pendant plus de deux ans nous avons été votre élève et avons ainsi acquis ce goût de l'obstétrique.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

MESDAMES AURIOL
DELMAS
DURAND
MAYRAND

Infirmières du service de Médecine du Docteur POISSON

dont nous avons pu apprécier le dévouement et la compétence.

MESDAMES BARRES
BRACHAT
NORBET

Sages-femmes de la Maternité d'Albi

qui ont guidé nos premiers accouchements.

Soyez remerciées de la compréhension dont vous avez fait preuve à notre égard.

A MON AMI LE DOCTEUR F. GROUSSET

qui fût pendant six ans mon compagnon.

A MON AMI GERARD DRUAUT

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT

A ALICE PELISSIER

AU PERSONNEL DU CENTRE HOSPITALIER D'ALBI

A MONSIEUR LE DOCTEUR CABANES

A MONSIEUR LE DOCTEUR PREVOST

PLAN

I. — INTRODUCTION
II. — PRESENTATION D'UNE MALADIE DE WALDENSTROM ASSOCIEE A UN CANCER
III. — HISTORIQUE
IV. — PRESENTATION DES OBSERVATIONS
V. — COMMENTAIRES
1) Revue générale des cas publiés jusqu'en 1971
2) Chronologie et influences réciproques de l'association Cancer L.L.C.
3) Tableau clinique de la L.L.C.
4) Les localisations du cancer
VI. — ESSAI D'INTERPRETATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE
VII. — CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Au cours de notre stage à l'hôpital d'Albi, nous avons observé une maladie de Waldenström associée à un cancer spino-cellulaire de la cloison nasale.

Nous avons voulu voir si les syndromes lympho-prolifératifs étaient souvent associés à des cancers. La leucémie lymphoïde chronique (L.L.C.) a fait l'objet d'études récentes : en France, nous citerons les travaux de l'école du Profeseur REVOL (28), aux U.S.A., ceux de GUNZ et ANGUS (62) et plus récemment de STRAVRAKY (134). L'ensemble de ces auteurs à de rares exceptions près, s'accorde à reconnaître à cette association une fréquence particulière qui dépasse les simples lois du hasard.

Notre travail est resté limité à l'étude de l'association cancer-L.L.C.

Nous avons recherché parmi les 177 observations de L.L.C. recueillies dans le département d'Hématologie du Professeur MONNIER au sein du service clinique médicale du Professeur GADRRAT celles où l'on relevait une telle association. Nous présenterons dans ce travail six observations où nous pouvons apporter des preuves histologiques et cytologiques formelles de ces deux maladies.

Nous avons revu à ce propos 380 observations publiées où un cancer et une L.L.C. ont été observés chez un même malade. Nous en avons comparé les tableaux cliniques, l'évolution et la localisation du cancer à nos observations personnelles.

Nous avons tenté, dans un dernier chapitre, de formuler des hypothèses physio-pathogéniques, mais nous avons malheureusement été limités par l'absence de moyens d'explorations de l'état immunologique de ces malades.

OBSERVATION D'UNE ASSOCIATION CANCER - MALADIE DE WALDENSTROM

C..., 64 ans. Service Médecine du Dr POISSON (Centre Hospitalier d'Albi).

Le 19 avril 1962 le malade présente une occlusion. La laparotomie met en évidence une volumineuse tumeur du grêle et de l'épiploon avec extension rétro-péritonéale. La biopsie montre que les fragments prélevés correspondent à une « néoplasie maligne constituée par des nappes cellulaires immatures de la lignée lymphoïde soutenues par une charpente de cellules réticulaires à larges mailles. Les mitoses et atypies cellulaires sont nombreuses. Le stroma est représenté par un riche réseau de capillaires sanguins » (Dr Ch. BÎMES). Le *diagnostic de lymphosarcome est donc porté*. Le malade est mis en cure d'endoxan à la dose de 100 mg par jour pendant dix jours puis 200 mg par jour. Jusqu'à la dose totale de 9 g. Jusqu'en 1968 plusieurs cures seront ainsi instituées, suivies plus ou moins régulièrement par le malade. A ce moment, à la suite d'une crise douloureuse de la fosse iliaque droite, un traitement par la vinblastine (8 mg/sem.) est substitué.

En décembre 1969, il consulte un O.R.L. (Dr MARTIN) qui constate l'existence d'une tumeur de la cloison nasale avec adénopathies cervicales. La biopsie montre qu'il s'agit d'un *épithélioma spino-cellulaire à globe cornés*. « Les petits fragments prélevés correspondent à un épithélioma ulcéré, constitué soit par des végétations papillaires à revêtement épidermoïde, soit par des cordons compacts infiltrant le plan dermique. Les cellules néoplasiques présentent une différenciation malpighienne avec production de quelques globes épidermiques. Les mitoses et atypies nucléaires sont nombreuses. Le stroma est congestif, œdémateux avec une importante infiltration leucocytaire » (Dr BÎMES). Le malade est adressé au C.R.A.C. de Toulouse où sont pratiqués un évidement ganglionnaire et de la cobalthérapie. L'évolution sera bonne.

En janvier 1970 on note une stabilisation du cancer, l'absence d'adénopathie cervicale, par contre il existe une adénopathie axillaire gauche. L'examen du 23 mars 1970 montre une tuméfaction jugale gauche, une rhinite croûteuse avec ulcération de la paroi.

En avril 1970 à la suite d'une aggravation de l'état du malade, une nouvelle hospitalisation au C.R.A.C. est decidée. Il s'est formé un placard d'adénopathies axillaires gauches confluentes mobiles sur les plans profonds et adhérents à la peau. Il existe une éruption érythématopalpuleuse de quelques millimètres dans la région dorsale. Certains de ces éléments ont à leur sommet l'ébauche d'une vésicule. La radiographie pulmonaire montre des calcifications. La lymphographie montre un aspect nettement pathologique sous-diaphragmatique. Il existe à la scintigraphie hépatique une légère hépatomégalie du lobe droit qui descend très bas dans l'abdomen. Elle s'accompagne d'une splénomégalie apparente. Il n'y a pas de lacunes. Le bilan biologique est assez perturbé.

VS 83/116.
Protides totaux : 63 g/l.
Hanger +++, Mac Lagan 76, Gros 1,7.
Cholestérol : 1,70 g/l.
T.P. 87 %.
Hypersensibilité retardée à la tuberculine négative.

Sous traitement (corticoïde, oncovin, natulan, caryolysine) on note une régression des adéopathies axillaires. Par contre, il existe une reprise évolutive certaine du processus épithéliomateux qui était jusqu'alors bien stabilisé.

En septembre 1970, le malade dont l'état général s'est considérablement altéré, refuse de retourner à Toulouse. Son médecin décide donc de l'hospitaliser à Albi, Service du Dr POISSON. A l'entrée dans le service, l'altération de l'état général est considérable avec asthénie, amaigrissement, pâleur. Il existe des signes digestifs, nausées, vomissements, diarrhée, éructations, pesanteur post-prandiale, météorisme abdominal. L'examen montre une hépato-spléno-mégalie débordant d'un travers de main le rebord costal, des œdèmes blancs, mous, prenant le godet, siégeant au niveau des membres inférieurs et de l'abdomen.

La palpation du creux axillaire gauche retrouve quatre à cinq ganglions très fermes, mobiles, du volume d'une petite noix.

L'auscultation pulmonaire met en évidence un foyer de râles à la base gauche. L'examen O.R.L. montre une lésion bourgeonenante au niveau de la cloison nasale. Les premiers éléments du bilan biologique étaient assez évocateurs.

Anémie : 2.900.000 GR/mm3.

Accélération considérable de la VS 155/170 avec perturbation importante des tests de floculations (Mac Lagan 181, Gros 0,6, Hanger ++) et hypocholestérolémie : 0,70.

Contrastant avec l'absence de syndrome inflammatoire : Fer sérique 54 γ, leucopénie discrète 4.200 GB/mm3 (neutro 74 %, cosino 1 %, baso 2 %, lympho 13 %, mono 3 %), fibrinémie 1,82.

Le test de Sia est négatif mais le BW est impossible à réaliser.

Nous évoquons devant ce tableau une *maladie de Waldenström* qui sera confirmée par :

L'électrophorèse qui montre pour un taux de protides totaux à 74 g/l, une hyper-gamma-globulinémie considérable 47,6 % sous la forme d'un pic étroit migrant dans la zone des gamma et évoquant une paraprotéïne (Alb. 27,9 %; α_1 5,2 %; α_2 8,4 %; β 11,6 %; γ 47,6 %; rapport S/G : 0,37).

L'immuno-électrophorèse (Dr DE BOISSEZON), qui révèle la présence d'une protéïne anormale, précipitant en gélose, de mobilité gamma moyenne, d'antigénicité gamma M et lambda. Les gamma G et A sont légèrement diminuées. Le dosage immuno-chimique des chaînes lourdes a montré :

gamma G : 58 % de la normale soit 7 g/l
gamma A : 110 % de la normale, soit 2,2 g/l
gamma M : 7800 % de la normale soit 78 g/l
(sus estimation du double)

Le dosage des chaînes légères montre :
K : 19 % de la normale soit 1,5 g/l
L : 150 % de la normale, soit 6 g/l

Soit gamma ML monoclonale : 5,25 g/l (sous estimé 7 fois); gamma normale 2,25 g/l.

Estimation électrophorétique de la protéïne anormale, 40 g/l.

La biopsie d'une des adénopathies axillaires montre « une prolifération lymphoblastique homogène avec parfois des cellules très monstrueuses. Plus fréquemment, il s'agit d'éléments à noyau arrondi ou ovalaire, nucléolé, à cyloplasme peu abondant. La réticuline mise en évidence est néoformée, surtout péri-capsulaire. Cette biopsie fait évoquer avant tout le diagnostic de sarcome lymphoblastique. Une prolifération lymphoïde maligne non tumorale ne peut être exclue » (Pr. Jean FABRE).

Le myélogramme (Dr BONHOMME) :

— Eléments granuleux 79 %

— Lignée érythroblastique 10 %

— Lignée hyaline 10 % (plasmo 3 %).

Le bilan radiologique osseux montre une arthrose banale sans lacunes osseuses.

Les tomographies pulmonaires montrent des adénopathies para-trachéales droites et gauches et inter-bronchiques gauches.

Il n'y a pas d'image de foyer pulmonaire.

Nous avons fait pratiquer une plasmaphérèse. Sous traitement, chloraminophène 6 cp/j et corticoïdes 30 mg/j nous avons constaté une amélioration de l'état général avec disparition des troubles digestifs et des œdèmes, reprise de l'appétit, régression de l'hépato-spléno-mégalie. Sur le plan biologique l'électrophorèse montrait une baisse du taux des globulines.

Le 23-10-70 : 32,6 % pour 63 g/l

Le 19-11-70 : 22,5 % pour 44 g/l

Le 12- 1-71 : 28 % pour 54 g/l

En janvier l'immuno-électrophorèse montrait 11 g/l de protéine anormale, mais à partir de ce moment le processus épithéliomateux va devenir très évolutif. Ce malade ne pouvant plus recevoir de radiothérapie nous le mettons, sous bléomycine, d'abord par voie locale à la dose de 5mg tous les jours, puis par voie générale jusqu'à un total de 300 mg. La tolérance cutanée, hématologique et pulmonaire fut excellente. Le 26 mars 1971 l'évolution de l'épithélomia semblait freinée, nous arrêtons le traitement antimitotique. Fin avril nous constations une reprise extrêmement rapide avec extension au maxillaire supérieur, au palais, à l'orbite et à la base du crâne.

Le 7 mai ce malade sombrait dans un état semi-comateux et décédait 2 jours plus tard.

Durée totale de survie : 9 ans.

Résumé :

Succession chez le même malade d'une maladie de Waldenström et d'un épithélioma spino-cellulaire à globes cornés de la coison nasale à 7 ans et demi d'intervalle.

HISTORIQUE

Très peu de temps après l'individualisation de la leucémie par VIRCHOW (142) en 1845, la possibilité d'association avec un cancer est

signalée par BENNET (6) qui publie en 1851 deux observations de malades porteurs d'une « leucocythémie avec polyadénopathies » associée l'une à un cancer gastrique, l'autre, à un cancer thyroïdien. Quelques cas seront ensuite publiés, notamment celui de HAYEM (64) en 1887 qui évoque à son propos la possibilité d'un phénomène paranéoplasique. Il pense même que la leucocytose n'apparaîtrait qu'à l'occasion de certains cancers.

Cependant les données qui accompagnent ces publications sont insuffisantes et il faut attendre en 1891 l'individualisation des différentes variétés de globules blancs par EHRLICH grâce aux colorants de l'aniline. Il distingue deux variétés de leucémies qui correspondent aux deux formes cliniques de VIRCHOW : l'une avec prolifération d'éléments lymphatiques, l'autre avec prolifération d'éléments granuleux.

Des observations qui vont suivre, on peut admettre avec certitude la nature lymphoïde : 1895, LANNOIS et REGAUD (81); 1896, MARRISCHLER (90); mais les auteurs considèrent cette association comme une coïncidence et si l'on excepte le cas de COLE et CNUMP (31) en 1920, la question va tomber dans l'oubli jusqu'aux travaux de KRUMBAAR (78) qui tente en 1926 un parallèle entre l'hémogramme des leucémies et celui d'autres affections.

De nombreuses publications isolées vont alors se succéder, mais il faut attendre 1934 pour que débutent les premiers travaux d'ensemble : SCHREINER et WEHR (126) groupent quatre observations; HOFFMANN (66) trois. En 1941, DUSTIN (46), reprenant à propos d'un cas douze observations de littérature, conclut que les critères permettant d'authentifier les deux affections manquent souvent. La même année, ENGELBRETH et HOLM (47) à propos d'une étude de onze observations personnelles et de onze cas de littérature insistent sur l'âge avancé des malades et la forte prédominance des cancers cutanés. En 1947, VIDEBAEK (141) à propos d'une revue complète de la littérature met l'accent sur le rôle de l'hérédité. BICHEL (11) en 1949 pense que la progression du cancer s'accompagne d'une atténuation de la leucémie. Jusqu'en 1951, la plupart des auteurs considèrent l'association comme la coexistence rare de deux entités morbides distinctes.

Au cours des deux dernières décennies, les grandes statistiques anglo-saxonnes vont permettre d'apprécier l'incidence de l'association. En 1952, BERESFORD (7) trouve dix-neuf cancers sur cent seize leucémies lymphoïdes chroniques, soit 16,3 %. La même année, OSGOOD et SEEMAN (103) trouvent 11,7 %. En 1957, MOERTEL et HAGEDORN (98) à propos d'une statistique personnelle à la Mayo Clinic et d'une revue importante de la

littérature trouvent 4,2 %; Pisciotta et Hirsch-Boeck (108), 8,1 %; 1959, Cornes, Jones et Fischer (33), 5,1 %; 1965, Gunz et Angus (62), 14,7 %.

En France, il faut noter les travaux de Brousser et Mathé (17) en 1954 à propos de quatre observations personnelles. A Toulouse, Maroues et Rivière (91) exploitant cinq ans d'archives du Centre Anti-Cancéreux, notent quatre associations. Leurs conclusions rejoignent celles de Brousser et Mathé : unicité du problème cancer - leucémie, mais l'association leur semble purement fortuite. A Lyon, Revol, Guignon et Piney (114) reprennent soixante quatorze publications à l'occasion de quatre observations. Guichard et Loire (61) en 1965 cherchent une solution au problème étiopathogénique. La base de leur travail est d'ordre anatomo-pathologique. Les publications sont nombreuses : Brousser, Zittoun, Simony, Schaison (18) en 1964; Cœur, Morel et Genthilhomme (29) en 1970. Il faut également citer le rapport de Mayer, Mayer et Waitz (94) sur les syndromes paranéoplasiques d'expression hématologique au Congès des Médecins de Langue Française de 1965.

Alors que le problème a été largement étudié sous différents angles, statistique, anatomo-pathologique, chronologique, les données immunologiques sont rares. Nous citerons l'observation de Cattan et Delavière (25) en 1958 qui soulignent l'existence d'anomalies des protéïnes sériques au cours d'un cancer gastrique avec leucémie lymphoïde chronique. Celle de Mathez (92) qui découvre un cancer du rein à l'autopsie d'un malade atteint d'une leucémie lymphoïde hypergammaglobulinémique.

La tendance actuelle est à l'unicité. L'association rentre dans le cadre des tumeurs multiples, le lien entre les deux affections pourrait être représenté par la notion de terrain où dominerait un éventuel déficit immunologique.

OBSERVATIONS

Nous avons classé nos observations en trois groupes suivant la chronologie d'apparition des deux affections. Nos deux premieres observations sont des exemples types de leucémies lymphoïdes survenant chez des malades ayant présenté un cancer en apparence guéri. La suivante montre le développement d'un cancer chez un malade porteur depuis plusieurs années d'une hémopathie lymphoïde (l'observation 5 pourrait peut-être rentrer dans ce cadre). Enfin dans les trois derniers cas, la découverte des deux néoplasies était simultanée.

Observation n° 1

Madame P. Albine, 66 ans (DIEULAFOY - H 66 1795).

Cette malade, sans antécédent notable, présente en 1962 *un cancer du sein droit* traité par chirurgie (ablation du sein et curage ganglionnaire) suivie de radiothérapie. Les suites sont bonnes jusqu'en juillet 1966 où elle consulte son médecin pour un eczéma du conduit auditif externe. Frappé par sa pâleur, il demande un hémogramme qui montre une anémie importante : 2 300 000 G.R./mm3 avec leucocytose : 430 000 G.B./mm3 et lymphocytose : 98. %

A l'entrée dans le service, en août 1966, l'examen clinique révèle une *importante altération de l'état général* faite de pâleur, d'asthénie, de dyspnée et d'anorexie. L'inspection montre un prurigo siégeant sur l'abdomen et les membres inférieurs et une éruption labiale d'allure herpétiforme mais infiltrée à la base. La palpation des aires ganglionnaires montre des polyadénopathies fermes, lisses, régulières. La splénomégalie est modérée, percutable. Le foie est normal. L'interrogatoire révèle une sensibilité aux infections, notamment urinaire.
sensibilité aux infections, notamment urinaire.

Le *bilan biologique* va confirmer le diagnostic de *L.L.C.*

Hémogramme :

G.R. 2 000 000/mm3

G.B. 358 000/mm3

Réticulocytes 21 000/mm3

Plaquettes 53 000/mm3

Myélogramme :

Infiltration lymphocytaire : 97,4 %

Adénogramme :

Infiltration monomorphe de type lymphocytaire.

Présence de quelques lymphoblastes.

Syndrome inflammatoire :

V.S. : 145-156

Mac Lagan 20

Gros 1,6

Par ailleurs, le bilan hépatique est normal et il n'y a pas d'auto-anticorps.

Sous traitement (Chloraminophène 6 cp, Prédnisolone 30 mg), l'état général de cette malade s'améliore avec disparition presque complète des signes cutanés, normalisation de la numération des globules rouges : 4 900 000/mm3 ; diminution du nombre des leucocytes : 193 000/mm3, et chute de la sédimentation globulaire : 25 à la première heure. Elle quitte le service le 13-9-1966.

Le 8-11-1966, elle est à nouveau hospitalisée pour un syndrome hyperthermique avec dysphagie. Lors de l'examen clinique on note des lésions érythémateuses péri-buccales avec angine. Il existe de multiples ganglions fermes et mobiles. La rate est toujours percutable, le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal. L'anémie s'est reconstituée : 2 700 000/mm3 ; la leucocytose : 9 600/mm3 avec 98 % de

lymphocyte. Les plaquettes sont un peu remontées : 97 000/mm3. La V.S. est considérablement élevée : 135-140.

Malgré le traitement associant des transfusions, des antibiotiques et des corticoïdes, une aggravation irrémédiable se produit.

Durée totale de survie : 5 ans.

Résumé :

Survenue d'une L.L.C. cinq ans après un cancer du sein dont l'évolution a été stoppée par un traitement associant chirurgie et radiothérapie chez une malade de 66 ans. Décès de la malade dans un contexte infectieux trois mois après la découverte de la leucémie.

Observation n° 2

Madame G. L., 78 ans (DIEULAFOY - H 64 1255).

Cette malade est hospitalisée dans le service en octobre 1964 pour des adénopathies sus-claviculaires. Les autres aires ganglionnaires superficielles sont normales, la rate est palpable débordant de deux travers de doigt le rebord costal gauche, le foie est de volume normal. L'apparition des adénopathies remonte à juin 1961.

L'étude de antécédents de cette malade révèle un *épithélioma malpighien du col utérin* indifférencié (stade II, Pr BÎMES) traité en 1948 par radiothérapie de contact et par radiothérapie sus-pubienne. A cette époque, l'hémogramme était normal. L'évolution, contrôlée pendant dix ans par le Centre Anti-Cancéreux de Toulouse, a été favorable.

Le bilan biologique mettait en évidence une *L.L.C.*

Hémogramme :

G.R. 4 400 000/mm3

G.B. 26 000/mm3 lympho 85 %

Plaquettes 369 000/mm3

Myélogramme :

Série granulocytaire 11,6 %

Série érythroblastique : 12 %

Infiltration lymphocitaire : 76,4 %.

Adénogramme :

L.L.C.

Sous traitement par le Chloraminophène, l'évolution fut favorable. Cette malade a été perdue de vue au bout de 56 mois.

Résumé :

Survenue d'une L.L.C. 16 ans après un cancer du col de l'utérus traité par radiothérapie chez une malade de 78 ans. Evolution favorable supérieure à 56 mois.

Observation n° 3

M. A... Maurice, 49 ans (DIEULAFOY - H 70 666).

Découverte en mai 1967 chez ce malade au passé de bronchiteux

chronique d'une L.L.C. L'hémogramme montre en effet une leucocytose (41 300/mm3 avec 38 % de lymphocytes) et l'absence d'anémie (4 350 000 G.R./mm3). La vitesse de sédimentation est légèrement accélérée : 28-58. Le myélogramme est uniquement constitué de lymphocytes, avec de très rares myélocytes et quelques lymphoblastes. L'examen clinique en dehors de la bronchite chronique est normal.

Ce malade est alors confié au Professeur MONNIER qui confirme le diagnostic et conseille une thérapeutique symptomatique. Les infections bronchiques vont se répéter très fréquemment, nécessitant en février 1969 une hospitalisation à l'hôpital d'Auch où l'on note 35 200 leucocytes/mm3 avec 79 % de lymphocytes et 9 900 000 G.R./mm3.

En août 1969, l'examen clinique révèle de très minimes adénopathies axillaires gauches et inguinales bilatérales et une splénomégalie discrète. La radioscopie pulmonaire montre une surcharge bilatérale des ombres broncho-vasculaires. Le bilan biologique est davantage perturbé :

Hémogramme :

G.R. 4 800 000/mm3
Hb 93 %, Vg 0,96
G.B. 76 800/mm3
neutro : 3 %
lympho : 24 %
mono : 3 %
Plaquettes : 115 000

V.S. : 4-19

Electrophorèse :

Protéines totales 60 g/l
alb.: : 66,2
alpha 1 : 1,5
alpha 2 : 14,8
beta : 9,9
gamma : 7,6
Rapport S/G : 1,9

Une première cure de Chloraminophène est alors instituée. Elle sera renouvellée début 1970.

Le 16-2-70, à la suite d'une nouvelle infection bronchique dyspnéisante ce malade est réhospitalisé à Auch où l'on note :

Hémogramme :

sante, ce malade est ré-hospitalisé à Auch où l'on note :

G.R. 3 420 000/mm3
Hg 62 %, Vg 0,9
G.B. 4 300/mm3
neutro 32 %
eosino 2 %
lympho 62 %
mono 4 %

V.S. : 31-66

Electrophorèse :

Protéines totales 65 g/l
alb. : 52 %

alpha 1 : 6
alpha 2 : 14
beta : 10
gamma : 18

Début avril 1970, devant une importante altération de l'état général, avec développement considérable de l'hépatosplénomégalie et du syndrome ganglionnaire, une hospitalisation est décidée.

A l'entrée dans le service, on note une importante altération de l'état général faite de pâleur, cyanose, anorexie, oligurie, hyperthermie. La dyspnée est très marquée, s'accompagnant d'une décompensation ventriculaire droite. Il existe un épanchement pleural droit. La palpation des aires ganglionnaires superficielles montre de volumineuses adénopathies généralisées prédominant au niveau des territoires latéro-cervicaux et axillaire gauche. La splénomégalie déborde de quatre travers de doigt, l'hépatomégalie correspond à un foie cardiaque. Le *bilan biologique* montre :

G.R. 4 100 000/mm3
Hg 77, Vg 0,94
G.B. 4 400/mm3
neutro : 51 %
éosino : 1 %
lympho : 45 %
mono : 3 %
Plaquettes : 106 000/mm3

Electrophorèse :
Protéines totales 52,5 g/l
alb. : 55,8 %
alpha 1 : 7,4 %
alpha 2 : 11,6 %
beta : 11,6 %
gamma : 13,6 %
Rapport S/G : 1,26

Immuno-électrophorèse : hypogammaglobulinémie.
Les gamma G sont diminuées, les gamma A ne sont pas visibles, les gamma M sont à peine visibles.

Myélogramme :
Eléments hyalins 72,2 % (lymphocytes)
Eléments granuleux 13,8 %
Lignée érythroblastique 11,2 %
Cellules nucléolées 2,8 %

Bilan hépatique :
Mac Lagan 1,1
Gros 1,6
Hanger —
Bilirubine totale 14 : directe 5, indirecte 9
B.S.P. : rétention $<$ 10 % 45 mn
Fer sérique : 68 gamma
Lipides totaux : 4 g/l
T.P. : 95 %
S.G:P.T. : 5
Cholestérol : 3,50 g/l

Fibrinémie : 4,40

La *laparoscopie* montre un foie globalement augmenté de volume de coloration congestive avec hypervascularisation du ligament rond et de l'épiploon.

La *ponction-biopsie du foie* pratiquée au niveau du lobe gauche et droit montre l'absence de cirrhose, et met en évidence une infiltration leucosique prédominant au niveau du lobe droit.

L'examen anatomo-pathologique du liquide pleural montre une importante densité de lymphocytes. Il n'y a pas de cellules anormales.

Etant donné l'aggravation de la dyspnée avec apparition d'un tirage laryngé, ce malade est adressé début mai au service O.R.L. de La Grave où est mise en évidence une adénopathie de Kuttner gauche d'allure néoplasique en rapport avec une tumeur infiltrante envahissant le repli ary-épiglottique gauche, la bande ventriculaire gauche, l'hémi-larynx gauche qui est fixé. La biopsie ganglionnaire montre une « métastase massive d'un *épithélioma malpighien moyennement dfférencié mais ébauchant cependant des globes cornés caractéristiques* » (Dr J. FABRE).

Le 12 mai 1970, ce malade décédait.

Durée totale de survie : 3 ans.

Résumé :

Succession chez le même malade d'une L.L.C. et d'un épithélioma laryngé à trois ans d'intervalle. Hypogammaglobulinémie.

Observation n° 4

Madame S... Eugénie, 83 ans (Service de Médecine du Dr POISSON - Centre Hospitalier d'Albi).

Cette malade, hypertendue ancienne, sans autre antécédent, entre dans le service pour une tumeur cutanée siégeant au niveau du front, de la grosseur d'une noix et entourée d'un bourrelet réactionnel très inflammatoire.

L'examen clinique en dehors d'une hypertension permanente au-dessus de 18 et d'un souffle systolique de pointe est très pauvre. Il note les caractéristiques de cette tumeur qui évoque un épithélioma, l'absence d'adénopathies du territoire satellite ainsi que des autres aires ganglionnaires superficielles, l'absence d'hypertrophie splénique ou hépatique.

C'est au cours du bilan biologique que nous avons la surprise de découvrir une *L.L.C.*

Hémogramme (25-11-71) :

G.R. 4 630 000/mm3
Hb 95 %, Vg 1,03
G.B. 47 000/mm3
neutro 5 %
lympho 91 %
mono 4 %

Myélogramme :

Série granulocytaire : 17 %
Série érythroblastique : 4 %

Eléments hyalins : 76 % (lymphocytes) (Dr BONHOMME).

Electrophorèse :

Protéines totales : 62 g/l
alb. : 50 %
alpha 1 . 7
alpha 2 : 15
beta : 10
gamma : 18

Immuno-électrophorèse :

Hypogammaglobulinémie globale sans dissociation. Les gamma A et les gamma M globulines ne sont pas visibles. Présence de la xgamma D globuline qui paraît normale.

La *biopsie de la tumeur* montre qu'il s'agit d'un « *cancer épidermoïde* en partie ulcéré et entouré d'une stroma-réaction de type inflammatoire très richement vascularisée et riche en polynucléaires » (Pr Jean FABRE).

Bilan hépatique normal.
Bilan rénal normal.
Radiographie pulmonaire normale.

Nous avions entrepris un bilan complet à la recherche d'une troisième lécalisation éventuelle lorsque le 10-3-71 cette malade présentait un colapsus avec sueurs angoisse, douleurs abdominales très violentes. L'auscultation de l'adbomen montrait un silence auscultatoire. Nous avons évoqué un *infarctus mésentérique.* Un arrêt des matières et des gaz devait s'installer. Malgré le traitement médical, cette malade quittait le sevice dans un état grave. L'hémogramme du 16-3-71 montrait 4 730 000 G.R./mm3 et 104 000 G.B./mm3 avec 86 % de lympho.

Résumé :

Découverte simultanée d'une L.L.C. et d'un épithélioma spino-cellulaire cutané de la peau chez une malade de 83 ans.

Observation n° 5

M. B...Jean, 63 ans (DIEULAFOY - H 63.1781)

Ce malade qui présente depuis 1942 un ulcère de l'estomac perforé en 1956 (Dr PRÉVOST), pas de gastrectomie et une bronchite chronique asthmatiforme, consulte en août 1963 pour une volumineuse tumeur du larynx développée depuis plusieurs mois et responsable d'une gêne modérée et de crachats sanguinolents. Cette tumeur est développée au niveau de l'hémi-larynx, envahissant le versant lingual de l'épiglotte, comblant le sinus piriforme, et réduisant de façon très importante la lumière laryngée. Elle est lisse et s'accompagne d'un groupe ganglionnaire satellite médio-carotidien gauche. Par ailleurs l'examen note des adénopathies généralisées à toutes les aires ganglionnaires, de volume variable, de consistance différente. Elles sont, semble-t-il, anciennes de plusieurs années. Deux biopsies pratiquées au niveau de la tumeur sont négatives; au niveau du ganglion satellite, on observe « une hyperplasie lymphoïde avec homogénéisation presque totale de la structure ganglionnaire par des éléments cellulaires de type lymphocytique. Il n'y a pas de formes cellulaires anormales ».

L'hémogramme demandé simultanément, confirme la L.L.C. montrant une importante leucocytose : 3 600 000/mm3 avec 97 % de lymphocytes.

Ce malade est hospitalisé dans le service le 15-11-63 ; on note sur le plan familial le décès du père à 72 ans d'un cancer de l'estomac et d'un des deux frères d'une tumeur cérébrale.

L'examen clinique montre une *altération importante de l'état général* avec asthénie, syndrome subfébrile, orthopnée, amaigrissement. Il existe des macro-polyadénopathies disséminées à toutes les aires ganglionnaires superficielles, une splénomégalie débordant d'un travers de doigt le rebord costal. Le foie paraît diminué de volume sans que l'on puisse retrouver de notion d'éthylisme. L'auscultation révèle de nombreux râles de bronchite chronique et un assourdissement des bruits du cœur. L'examen neurologique note une tendance cyclothymique. L'image pulmonaire est de type réticulo-nodulaire.

Hémogramme :

G.R. 4 000 000/mm3
Hb 80 %, Vb 1
G.B. 36 700/mm3
neutro : 3 %
lympho : 95 %
réticylocytes : 1,8 %
Plaquettes : 64 000/mm3

Myélogramme :

Importante infiltration lymphocytaire avec 97 % de lymphocytes.
Eléments granuleux : 2 %
Série érythroblastique : 1 %

Electrophorèse :

Protéines totales : 57,5 g/l
alb. : 47,9 %
alpha 1 : 3 %
alpha 2 : 9 %
beta : 16,5 %
gamma : 23,5 %

V.S. : 56-95

Fer sérique : 80 gamma.

Immuno-électrophorèse :

Elle montre une augmentation globale des globulines sans anomalies immuno-chimiques.

Le 19-12-63 l'encombrement des voies respiratoires devient tel qu'il nécessite une trachéotomie, et le transfert du malade au service d'O.R.L. de l'hôpital de La Grave où une troisième biopsie montre la présence d'un *épithélioma spino-cellulaire laryngé*. L'extension de la tumeur et l'état du malade ne permettant pas une laryngectomie, une irradiation au cobalt (dose totale 7 900 rad.) est alors réalisée, associée à un traitement par le Chloraminophène (6 comprimés par jour).

Le 27-4-64, le malade est à nouveau hospitalisé salle Dieulafoy. Son état général est nettement amélioré, le syndrome spléno-ganglionnaire est plus discret, la leucocytose a chuté (9 900/mm3 avec 89 % de lympho-

cytes), les plaquettes sont remontées à 135 000/mm3, il existe une très nette hypergammaglobulinémie pour un taux de protides à 73 gl/.

L'amélioration cependant ne sera que transitoire, le malade décèdera quelques mois plus tard à son domicile.

Durée totale de survie supérieure à un an.

Résumé :

Découverte simultanée d'un cancer du larynx et d'une L.L.C. chez un homme de 63 ans dont le père et le frère ont respectivement présenté un cancer de l'estomac et une tumeur cérébrale. Hypergammagobulinémie.

Observation n° 6

Mme V... Marie, 78 ans (DIEULAFOY - H 70 498).

En février 1970 cette malade présente à la suite d'un épisode grippal une tuméfaction thyroïdienne à développement rapide. Elle est indolore, mais entraîne des troubles de déglutition et correspond à une reprise du syndrome fébrile. En dehors d'une opération pour cataracte en 1964, cette malade ne présente aucun antécédent notable. Le bilan pratiqué à ce moment montre un nodule chaud du lobe thyroïdien droit avec fonction thyroïdienne normale (réflexogramme achiléen 280 millisecondes, PBI 6,1 gamma et une L.L.C. (GB : 300 000/mm3 avec 90 % de lymphocytes)

Le 12-3-70, cette malade est hospitalisée dans le service où l'on note une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement et hyperthermie. La tuméfaction thyroïdienne prédomine au niveau du lobe droit. Elle est de consistance assez dure, non soufflante ; elle est responsable de troubles de la déglutition. La palpation des aires ganglionnaires superficielles montre de volumineuses adénopathies latéro-cervicales de consistance renittente parfaitement dissociables de la tumeur. Il existe au pôle supérieur de la thyroïde plusieurs ganglions de consistance beaucoup plus dure évoquant une étiologie néoplasique. Les autres aires sont normales. La rate est percutable, le lobe gauche du foie légèrement hypertrophié. Sur la paroi abdominale, on note un nodule érythémateux de deux centimètres de diamètre, dont le développement a été contemporain de l'hypertrophie thyroïdienne. Il évoque un nodule de perméation. Le bilan va confirmer le double processus leucémique et cancéreux.

Hémogramme :

G.B. : 315 000/mm3
neutro : 6 %
eosino : 1
lympho : 93 %
G.R. : 3 900 000/mm3
Hg : 70 %, Vg 0,90

Myélogramme :

Infiltration lymphocytaire typique.

Adénogramme :

Le ganglion cervical montre des cellules jeunes de type lymphoblastique avec d'exceptionnels amas de *cellules atypiques d'origine métastatique probable.*

Electrophorèse :

Protéines totales : 65,5 g/l
alb. : 45,3 %
alpha 1 : 5,4 %
alpha 2 : 16,4 %
beta : 16,8 %
gamma : 16,1 %

Immuno-électrophorèse :

Elle montre une image de type néphrotique avec augmentation de l'alpha 2 macro et de l'alpha 2 lipoprotéïne et une hypogammaglobulinémie. Les gamma G sont diminuées ainsi que les gamma A, les gamma M ne sont pas visibles.

Biopsie cutanée :

Pas de métastase thyroïdienne, mais infiltration d'éléments de type blastique infiltrant le derme profond et l'hypoderme. Ils remontent le long des gaines pilosébacées jusqu'au contact de l'épiderme mais ce dernier est respecté. Les mitoses sont abondantes et la nature maligne du processus certaine.

Absence d'auto-anticorps.

La malade devait décéder quelques mois plus tard à son domicile.

Résumé :

Survenue simultanée d'une L.L.C. et d'une néoplasie thyroïdienne avec métastases ganglionnaires cervicales. Hypogammaglobulinémie.

COMMENTAIRES

I. - Revue générale des cas publiés jusqu'en 1971

A. - DECOUVERTE D'UNE LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE PRESENTANT UN CANCER CONNU

Cette association paraît rare lorsqu'il s'agit de malades atteints de cancer chez lesquels on cherche une L.L.C. SCHREINER et WEHR (126) en 1934 notent quatre cas sur 10 750 autopsies de malades décédés de maladie maligne, soit un pourcentage très faible 0,03 %.

EN 1955, MARQUES et RIVIÈRE (91) exploitant les dossiers de cinq ans du Centre anti-cancéreux de Toulouse, trouvent trois cas. WEITZEL (148) en 1958 sur 3 398 dossiers du Mallory-Institute de Philadelphie relève 8 % d'association cancer-leucémie dont 4,8 % avec une L.L.C. Il y a en outre 4,2 % de tumeurs doubles.

BRUOT (22) en 1961 ne trouve aucune leucémie chez 500 malades morts de cancer. VANDOR et NEMETH (140) coligent trois L.L.C. parmi 1 581 malades atteints de cancers cutanés.

L'incidence de la L.L.C. au cours d'une affection maligne paraît donc faible. Elle varie suivant les auteurs de 0,03 % à 4,8 %. Plusieurs interprétations peuvent être fournies. LOIRE (87) pense que la leucémie passe plus facilement inaperçue à l'autopsie d'une affection maligne alors que l'inverse ne serait pas vrai car on recherche une localisation viscérale de l'hémopathie. En fait, il serait étonnant qu'un tel malade n'ait pas dans toute son évolution un ou plusieurs hémogrammes. La différence tient plutôt à la longueur d'évolution de la L.L.C. qui permet ainsi une deuxième localisation de la maladie maligne. Etant donné la rapidité d'évolution de l'épithélioma, l'inverse est plus rarement réalisé. D'autre part, si le cancer est apparemment guéri au moment de la découverte de la L.L.C., le malade est souvent perdu de vue par le centre anti-cancéreux; il va donc entrer dans la statistique du service d'hématologie.

B. — DECOUVERTE D'UN CANCER CHEZ UN MALADE PRESENTANT UNE L.L.C. CONNUE

Lorsqu'il s'agit de malades atteints de L.L.C., le problème a passionné de nombreux auteurs. Leurs conclusions sont très variables. MORRISSON, FELDMAN et SAMWICK (101) qui trouvent deux cancers sur

une série de six cents leucémies (0,33 %) hospitalisées de 1913 à 1944 au Jewish Hospital de Broocklyn, concluent qu'il s'agit d'une coïncidence pure. Mais la L.L.C. n'est pas seule concernée, et les auteurs reconnaissent que certains cas ont pu échapper à leurs investigations. BERESFORD (7), au contraire trouve cette fréquence nettement top élevée pour parler d'une association fortuite. Il rapporte vingt cancers associés à 106 leucémies lymphoïdes chroniques. Dix fois il s'agissait d'un cancer cutané ou labial, tropisme que l'auteur explique par la fréquence de cette localisation dans le Saskatchewan.

Certaines statistiques importantes sont obtenues par addition des dossiers de plusieurs services hospitaliers. MOERTEL et HAGEDORN (98) trouvent ainsi 31 cancers en étudiant les dossiers de 739 malades hospitalisés pour une L.L.C. en dix ans à la Mayo Clinic (4,2 %). FABER et BORUN (50) aboutissent au même résultat avec 720 L.L.C. répertoriées en douze ans au Centre anticancéreux du Danemark (4,1 %). Ces grandes statistiques appellent cependant quelques réserves; BOUSSER et Coll.(18) pensent qu'elles ne peuvent être comparées à l'étude de malades suivis. Ainsi STAVRAKY et Coll. (134) recherchent systématiquement un cancer associé à 258 L.L.C. et le trouvent chez trente malades, soit un pourcentage supérieur au double (11,6 %).

Certains auteurs ont comparé le résultat de leur propre statistique aux résultats théoriques auxquels ils devaient s'attendre, compte tenu de l'âge et de l'incidence particulière de chaque affection, dans une population donnée. FABER et BORUN (50) montrent ainsi que le nombre exact de cas était le double de celui qu'ils attendaient. LAWRENCE et DONALD (82) grâce à une étude faite par les « Vitals Statistics in the United States » déterminèrent d'après les lois de la probabilié à 0,01 % le pourcentage théorique d'association (cancers cutanés exclus) soit 3,68 % ; or leur propre taux atteint 11,95 %. Ils soulignent aussi que la mortalité par cancer chez les malades atteints de L.L.C. est de 8 % alors que chez les autres sujets du même âge elle est 2,6 %. Ils concluent donc que le pourcentage réel de l'association est plus élevé que ne le voudraient les seules lois du hasard. Plus récemment, en 1965, GUNZ et ANGUS (62) arrivent aux mêmes conclusions en établissant deux statistiques :

— la première concernant les cancers cutanés,

— la deuxième portant sur les autres localisations.

MOERTEL et HAGEDORN (98) par contre pensent que la fréquence de l'association est superposable à la fréquence de chaque maladie isolée dans une population d'âge identique. De même STRAVRAKY et coll. (134)

concluent qu'un malade porteur d'une L.L.C. n'a pas plus de chance qu'un autre de développer un cancer.

A trois ans de distance, les pourcentages varient du simple au triple :

— 1962, FABER et BORUN (50), 4,1 %

— 1965, GUNZ et ANGUS (62), 14,7 %.

Même en tenant compte des résultats paradoxaux fournis par LAWRENCE (82) et OSGOOD (103), le tableau n° 2 montre clairement que la systématisation des autopsies de sujets décédés de L.L.C. augmente nettement les pourcentages d'association avec un cancer. Ce point de vue, déjà soutenu par WHIPHAM (150) en 1878 a été récemment repris par BOUSSER et Coll. (18) et LOIRE (87).

Nous avons trouvé cinq cancers associés à 178 L.L.C. hospitalisées de 1954 à 1971 inclus dans le service de la Clinique Médicale Sud (Pr GADRAT, Pr MONNIER) auxquels vient s'ajouter une observation recueillie en trois ans de stage à l'hôpital d'Albi (Service du Dr POISSON), soit un pourcentage de 3,7 %. Nous avons relevé dans la littérature 255 cancers associés à 4 744 L.L.C. (5 %).

En fait l'incidence réelle de l'association des deux affections est supérieure aux pourcentages publiés dans la littérature, car chaque malade devrait être suivi jusqu'à sa mort ; or certains sont perdus de vue, d'autres sont encore vivants au moment de l'établissement de la statistique. Nous avons noté une augmentation progressive des taux d'association. Peut-être est-elle due à un meilleur dépistage (sensibilisation des auteurs à ce problème), et à l'augmentation de la survie des malades.

Il se dégage de cette revue de la littérature une notion de fréquence relative de l'association. Il est donc intéressant de voir si les autres hémopathies s'associent aussi volontiers à un cancer.

C. — ASSOCIATIONS DE CANCER ET D'HEMOPATHIES AUTRES QUE LA L.L.C.

Nous avons relevé dans la littérature, 1 895 observations de leucémies myéloïdes chroniques et 1 950 de leucémies aiguës qui s'associent respectivement à 41 et 37 cancers, soit 2,2 % et 1,1 %.

Même en ne tenant compte que des autopsies de malades décédés de leucémie myéloïde chronique, nous constatons que l'incidence du cancer (5 %) reste nettement inférieure à ce qu'elle est lorsqu'il s'agit de malades décédés de leucémie lymphoïde chronique (10 %). C'est donc

bien la leucémie lymphoïde qui s'associe le plus souvent au cancer. Le fait peut s'expliquer par une notion d'âge moyen de survie.

La mortalité par cancer est deux fois plus élevée à soixante ans qu'à quarante. Or l'âge moyen des malades atteints de L.L.C. est de soixante ans et de cinquante ans pour ceux qui présentent une leucémie myéloïde chronique (VIDEBAEK, 141). LAWRENCE (82) compte également avec la durée moyenne d'évolution de la maladie qui serait de 3,2 ans dans le cas de la leucémie myéloïde et de 5,4 ans lorsqu'il s'agit d'une L.L.C. Ceci explique également la rareté de l'association avec la leucémie aiguë dont l'évolution est nettement plus rapide et l'âge de survenue beaucoup plus jeune.

Le type cytologique du cancer a été récemment précisé par ACCAME et Coll. (1) qui, revoyant un certain nombre d'observations publiées de 1957 à 1966 notent que 95 % de L.L.C. s'associent à un épithélioma (74 sur 78), tandis que 50 % de leucémies myéloïdes chroniques (13 sur 26) et 20 % de leucémies aiguës (2 sur 10) s'associent à un sarcome.

Les autres hémopathies s'associent diversement au cancer. MOERTEL et HAGEDORN (98) notent l'identité de fréquence entre la L.L.C. (4,2 %) et le lymphosarcome. Ce fait est retrouvé par GUNZ et ANGUS (62) qui soulignent cependant que cette identité est surtout le fait du lymphosarcome généralisé (tableau 3).

Lorsqu'il s'agit d'une dysglobulinémie maligne, la découverte d'un cancer semble par contre assez fréquente. KAPPELER (72) en trouve 10 % associé à une maladie de Waldenström. WEITZEL (148) fait état de 19,3 % de myélomes ou de leucémies à plasmocytes associées à un cancer. Les auteurs notent un certain antagonisme évolutif entre les deux affections.

La survenue dans l'évolution d'une L.L.C. d'un réticulosarcome ou d'une maladie de Hodgkin réalisant le syndrome de Richter est beaucoup plus rare. Il n'en existe qu'une trentaine de cas publiés dans la littérature. Quant aux leucémies doubles, elles sont exceptionnelles.

D. — LES CANCERS MULTIPLES PRIMITIFS

HAMMOU (63) en 1969 dans son étude des tumeurs multiples primitives relève sur 800 autopsies de malades morts de cancer à l'Hôpital Paul Brousse de Paris, 33 cancers multiples proprement dits, 2 L.L.C., une maladie de Waldenström et une leucémie myéloïde chronique. Il y a enfin 12 cancers multicentriques. Sa revue de la littérature montre d'im-

portantes variations, de 0,2 % avec KAWESKI à 15 % avec CAMERON en 1961. Ces différences sont dues, pense-t-il, d'une part aux critères de diagnostic utilisés, d'autre part au mode de recrutement de l'hôpital en cause. Comme nous, il constate l'accroissement des taux avec la systématisation des autopsies et remarque que les statistiques récentes sont en général plus élevées que les anciennes (ainsi WARREN et Coll., 145) qui notent :

— de 1926 à 1931 : 3,7 %

— de 1932 à 1943 : 6,8 %

TABLEAU N° 1

ASSOCIATION L.L.C. - CANCER

REVUE DE LA LITTERATURE

AUTEURS	Date	L.L.C.	Cancer	Fréquence
HOFFMANN (66)	1934	86	1	1,2 %
ENGELBRETH et HOLM (47)	1941	31	7	22 %
MORRISSON et Coll. (101)	1944	600	2	0,3 %
SCOTT (127)	1949	88	2	2,3 %
BERESFORD (7)	1952	106	20	18,8 %
OSGOOD et SEEMAN (103)	1952	102	12	11,7 %
RENDU (113)	1954	100	2	2 %
MOERTEL et HAGEDORN (98)	1957	739	31	4,2 %
PISCIOTTA et Coll. (108)	1957	86	7	8,1 %
WEITZEL (148)	1958	62	3	4,8 %
LAWRENCE et DONALD (82)	1959	162	14	8,9 %
CORNES et Coll. (33)	1961	58	3	5,1 %
FABER et BORUN (50)	1962	760	31	4,1 %
HELBIG et VOIT (65)	1962	120	7	5,8 %
BOUSSER et Coll. (18)	1964	253	17	6,7 %
GUNZ et ANGUS (62)	1965	156	24	14 %
FREIDSON et KURALEWA (52)	1966	414	4	0,9 %
COEUR (28)	1968	365	27	7,2 %
ACCAME et Coll. (1)	1970	258	430	11,8 %
STAVRAKY et Coll. (134)	1970	19	5	26,3 %
BRETAGNE	1972	179	6	3,7 %
		4744	255	5 %

TABLEAU N° 2

INCIDENCE DU CANCER AU COURS DES NECROPSIES SYSTEMATIQUES DE MALADES ATTEINTS DE LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

AUTEURS	Année	L.L.C.	Cancer	%	Fréquence générale
OSGOOD et SEEMAN (103)	1952	47	2	4,3 %	11,8 %
MOERTEL et HAGEDORN (98)	1957	39	7	18,9 %	4,2 %
PISCIOTTA et Coll. (108)	1957	54	9	16,7 %	12,8 %
LAWRENCE et DONALD (82)	1959	119	9	7,6 %	8,7 %
		259	27	10 %	

TJALEAU N° 3

TABLEAU COMPARATIF DE DIFFERENTES ASSOCIATIONS CANCER - HEMOPATHIEE SELON MOERTEL ET GUNZ

Affections	MOERTEL et Coll.			GUNZ et Coll.			
	Nbre	K	%	Nbre	K	%	Age
Lymphoblastome	195	6	3 %				
R - S	368	7	1,9 %	115	6	5,2 %	56,4
L - S généralisé	951	42	4,4 %	27	5	18,5 %	58,5
L - S localisé				20	1	5 %	60,7
Hodgkin	826	13	1,4 %				
L.L.C.	739	31	4,2 %	86	19	22 %	64,1

2. - Chronologie et influences réciproques de l'association L.L.C. - cancer

Nous avons relevé 215 observations publiées dans lesquelles la chronologie est suffisamment précisée pour être utilisable.

1. — LA LEUCEMIE PRECEDE L'APPARITION DU CANCER

A. — Tableau général

(Tableau n° 5)

a) *Cette éventualité représente 30 % des observations.*

Bousser et Mathé (17), 33 %; Moertel et Hagedorn (98), 27 %. Certaines statistiques récentes la voudraient plus fréquente. Faber et Borun (50) en 1962 la notent dans 84 % de leurs cas, mais les données qui les accompagnent sont très restreintes et il est curieux qu'aucune découverte simultanée ne soit mentionnée. En 1964, Bousser et Coll. (18) l'observent chez 53 % de leurs malades; 1968, Cœur (28), 63 %. Cependant Accame et Coll. (1) analysant en 1970, 80 associations de L.L.C. et de cancer, publiées de 1957 à 1966, trouvent un pourcentage identique au nôtre. Une de nos six observations rentre dans ce cadre (obs. 3).

b) *Le tableau* sous lequel peut se présenter la L.L.C. est très variable : L.L.C. typique, L.L.C. à forme paucilymphocytaire, L.L.C. à forme médullaire pure. Loire (87) exige une durée d'évolution avant l'apparition du cancer, de deux ans.

c) *L'âge moyen* de survenue de la L.L.C. est de 60 ans avec des extrêmes allant de 39 ans, dans le cas de Castelman (24) à 79 ans pour une observation de Beresford (7). Le cancer survient vers 65 ans mais le délai d'apparition peut être très long, ainsi les cas de Lawrence (82) : 25 ans et de Pisciotta (108) : 28 ans.

d) *La localisation du cancer* par ordre de fréquence décroissante est digestive (21 cas), cutanée (19 cas), uro-génitale (12 cas) et pulmonaire (7 cas).

e) *Etude anatomo-pathologique* : elle a tout particulièrement été l'objet de la thèse de LOIRE (87). Le cancer apparaissant après la leucémie, va se développer au niveau de tissus susceptibles d'être déjà envahis par un infiltrat leucémique. Il y aura donc intrication des lésions au niveau de la tumeur primitive, des ganglions satellites et des métastases.

B. — RELATIONS ÉVOLUTIVES ENTRE L.L.C. ET CANCER

Certains ont voulu établir entre les deux affections un lien de causalité Ainsi SCHEUFFLER (125) qui décrit l'apparition d'un épithélioma spinocellulaire développé dans une infiltration leucémique ancienne de sept ans. Le stroma du cancer était lymphoïde et ne différait en rien de la stroma-réaction lymphoïde des épithéliomas. Il cite HIRSCHFELD qui aurait émis une théorie « nutritionniste » admettant que les infiltrats leucémiques feraient le lit du cancer, réalisant ainsi un véritable état pré-cancéreux par modification structurale de la région avec trouble de l'apport sanguin.

a) A priori, on pourrait penser que l'apparition d'un cancer chez un malade déjà porteur d'une L.L.C. aggaverait le tableau. En fait, l'évolution est en général celle de chaque localisation isolée.

b) *Le cancer peut modifier le tableau de la leucémie.*

Une régression de la L.L.C. est parfois notée à l'apparition du cancer. Ceci est rare, nous en citerons plusieurs exemples.

Ainsi un cas de BICHEL (10) où la lymphocytose périphérique (64 000 GB/mm3 dont 94 % de petits lymphocytes) et l'infiltration lymphocytaire de la moëlle disparurent à l'apparition d'un adénocarcinome gastrique. Six jours avant le décès on retrouvait dans le sang périphérique 12 000 GB/mm3 dont 3 % de petits lymphocytes. L'autopsie devait révéler un cancer de l'estomac avec métastases hépatiques et envahissement des ganglions de la petite courbure. Par contre, la rate, la moëlle, et les ganglions des autres chaînes étaient indemnes de toute localisation néoplasique ou d'infiltration lymphocytaire effaçant la sructure normale du ganglion.

WAITZ, MAYER et MAYER (143) décrivent une L.L.C. avec pancytopénie et infiltration lymphoïde de la moëlle évoluant sur une durée de 11 ans. Les signes hématologiques paraissaient être en régression lors de la douzième année. Il apparut à ce moment-là un double épithélioma bronchique et gastrique.

WINANS (151) en 1931 publie un cas identique. La lymphocytose

d'uneL.L.C. (18 500 GB/mm3 dont 85 % de petits lymphocytes) disparaît lorsque se développe un cancer de l'ovaire.

Ainsi, il semblerait que le cancer survenant chez un sujet atteint de L.L.C. soit, dans un certain nombre de cas, susceptible d'en modifier l'expression hématologique jusqu'à un aspect qui peut en imposer pour une rémission.

Plus souvent, cette amélioration est incomplète comme dans notre obsevation n° 3 où la leucocytose initialement à 76 800 GB/mm3 dont 94 % de petits lymphocytes passe à 4 400 GB/mm3 dont 51 % de polynucléaires neutrophiles, lorsque s'installe un cancer du larynx. Ici l'infiltration lymphocytaire médullaire, ganglionnaire et hépatique persiste; une importante hypogammaglobulinémie est alors relevée.

Ces faits sont à rapprocher des observations de DUBOIS-FERRIÈRE et RUDHARDT (45) en 1965 ou de LORTHOLARY (88) en 1967 dans lesquelles une L.L.C. est complètement effacée sur les plans hématologique et histologique par l'installation d'un réticulosarcome (syndrome de Richter). Dans les deux cas, une importante hypogammaglobulinémie est notée. (LORTHOLARY, 5,5 % de γ G pour un taux de protides totaux à 47,5 g/l).

La régression de la L.L.C. peut être constatée après le traitement du cancer, mais cette éventualité est rare.

BRUCKNER (21) en 1934 constate la régression d'une leucocytose (400 000 GB/mm3) après traitement par le radium et la radiothérapie d'un cancer du col utérin (12 000 GB/mm3 dont 38 % de petits lymphocytes).

Une malade de BOUSSER et MATHÉ (17) atteinte de L.L.C. (64 000 GB/mm3 dont 83 % de petits lymphocytes et 72 % au myélogramme), après deux ans d'évolution, présente un cancer du rectum qui est traité par le radium. Les auteurs constatent la disparition des ganglions et de la lymphocytose (1 100 GB/mm3 dont 85 % de polynucléaires neutrophiles) mais la malade est perdue de vue au bout de quelques mois.

KOURILSKY et Coll. (75) au cours d'une L.L.C. constatent le même phénomène. La radiothérapie pratiquée sur un épithélioma bronchique amènera à elle seule une normalisation de la formule sanguine.

La plupart du temps cette rémission est incomplète et éphémère.

— *On peut parfois constater une aggravation de l'évolution générale.*

Ainsi une observation de BOUSSER et MATHÉ (13) où la leucémie

connue depuis plus d'un an s'aggrave à l'installation d'un cancer du plancher buccal, rapidement métastatique.

— *Parfois la leucémie peut seule être aggravée par l'apparition du cancer.*

Berck et Movitt (8) rapportent en 1945 le cas d'un sujet porteur depuis cinq ans d'une L.L.C. chez qui se développa en même temps un épithéliooma spino-cellulaire du larynx et des adénopathies cervicales satellites. La biopsie révéla que les ganglions étaient indemnes de cancer et présentaient une homogénéisation leucémique.

Bichel (10) et Beresford (7) citent deux cas analogues..

Il semble ici que le cancer ait donné un coup de fouet évolutif à une extension de l'infiltration lymphocytaire dans les ganglions qui drainent le territoire où siège le cancer.

C. — Evolution du cancer survenant chez un malade atteint de L.L.C.

Il semble que l'évolutioon du cancer ne soit pas modifiée par la présence de la leucémie. Les métastases ne seraient pas plus précoces et sa sensibilité au traitement serait identique. Loire (87), le comparant aux épithélio-sarcomes, le voudrait même de malignité atténuée.

Nous avons déjà signalé la possibilité d'une évolution beaucoup plus sévère. Ce fut le cas d'un de nos malades (obs. 4). L'évolution rapide du cancer laryngé va être responsable du décès du malade en quelques semaines.

2. — LE CANCER PRECEDE LA LEUCEMIE

A. — Tableau général

a) *Nous avons trouvé ce mode de début dans 20 % des cas.*

Cela correspond aux données de la littérature : Bousser et Mathé (17), 21 %; Piney (107), 20 %; cependant Moertel et Hagedorn (98) en font la deuxième éventualité (29 %) et Stravraky (134) la première (47 %).

b) *L'existence de l'hémopathie,* entité distincte, est mise en doute par de nombreux auteurs qui, après les travaux de Krumbaar (78) en 1926, en font volontiers un phénomène para-néoplasique. En 1941, Dustin (46), analysant douze observations de la littérature, trouve que les critères de base permettant d'authentifier la leucémie manquent souvent. Lorsque l'affection est typique avec leucocytose supérieure à

100 000 GB/mm3, elle est rarement mise en cause. Le problème se pose dans les formes pauci-lymphocytaires, survenant au cours de l'évolution d'un épithélioma. Deux arguments permettraient de trancher le problème. Le premier d'ordre histologique correspond à l'infiltration lymphocytaire des viscères (foie ,rate, rein, ganglions, moëlle...). Le deuième est évolutif. La disparition complète sous la seule influence du traitement du cancer, d'une réaction lymphoïde apparue au cours de l'évolution d'un épithélioma spino-cellulaire du larynx et des adénopathies cervicales sique; quoique nous ayons déjà vu que le traitement du cancer pouvait agir sur les deux affections malignes.

c) *L'âge moyen* de survenue du cancer est de 62 ans. Les extrêmes vont de 30 ans (Ovnoboi et Coll., 84) à 80 ans (Engelbreth et Holm, 37). La leucémie apparaît vers 68 ans.

d) *Localisation du cancer*. La grande fréquence des localisations génito-urinaires (15 observations dont 7 cancers du sein et 7 de l'utérus) explique la modification du sex-ratio : 23 hommes pour 20 femmes. Nous avons noté 19 localisations cutanées, 8 digestives et 1 pulmonaire.

e) *Etude anatomo-pathologique*. L'étude anatomo-pathologique montre un foyer cancéreux développé dans un tissu sain. Le stroma de la tumeur est donc intact de toute infiltration leucémique. Il y aura donc lorsque surviendra la L.L.C. juxtaposition des lésions (Loire, 87).

B. — Relation évolutive entre CANCER et L.L.C.

Plusieurs possibilités doivent être signalées.

a) *Le cancer, traité par chirurgie ou radiothérapie plus ou moins longtemps avant la découverte de l'hémopathie, est en apparence guéri.* Il s'agit alors de L.L.C. d'allure typique.

C'est le cas de nos deux premières observations. Le décès de l'une de nos malades (obs. 1) survient rapidement après le diagnostic, dans un contexte infectieux. L'autre malade (obs. 2) par contre, vit au moins durant 4 ans et demi en bonne santé sous l'effet du traitement, après quoi elle est perdue de vue. Il s'agissait de deux cancers génitaux qui avaient reçu de la radiothérapie.

Nous avons retrouvé dans la littérature de nombreux cas identiques : Bousser et Coll. (18), Beresford (7), Cœur (28). L'intervalle séparant les deux affections, comme nous l'avons fait remarquer peut être très long.

Citons une L.L.C. survenant en même temps qu'un cancer de la prostate chez un homme de 61 ans traité par ailleurs trente ans auparavant

pour un cancer du sein (Ovnobol et Coll., 104).

b) *Souvent également le cancer est évolutif* lorsque survient la L.L.C.

Le cancer n'est pas modifié par la survenue de la L.L.C. Chaque affection de malignité atténuée va évoluer pour son propre compte.

Ainsi une observation de Schreiner et Wehr (126) : la L.L.C. (112 000 GB/mm3 dont 90 % de petits lymphocytes splénomégalie. adénomégalie) est découverte neuf ans après un cancer cutané du pavillon de l'oreille qui continue d'évoluer malgré la radiothérapie.

Parfois l'hémopathie est mise en évidence au moment de la récidive d'un épithélioma antérieurement traité. Deux observations illustrent cette possibilité.

L'une de Cœur (28) dans laquelle l'hémopathie (5 000 GB/mm3 dont 33 % de petits lymphocytes, infiltrat lymphocytaire médullaire, 54 %; polyadénopathies superficielles et profondes) est découverte au moment de la récidive d'un épithélioma spino-cellulaire rétroauriculaire traité quatre ans avant par radiothérapie.

L'autre observation de Bousser et Coll. (18) montre le développement simultané d'une L.L.C. (21 900 GB/mm3 dont 53 % de petits lymphocytes et 46 % de lymphocytes au myélogramme) et d'une récidive d'un cancer à cellules claires du rein traité deux ans auparavant.

Lorsque la prédominance évolutive du cancer est nette, quel que soit le stade de survenue de l'hémopathie, foyer cancéreux primitif, dissémination régionale, période métastatique ou enfin flambée terminale, il est souvent difficile de la différencier d'une réaction lymphocytaire paranéoplasique. Son apparition est ici un élément de mauvais pronostic, signant la faillite des défenses de l'organisme. La régression des signes de l'hémopathie sous l'influence du cancer pourrait, nous l'avons dit, faire porter le diagnostic de phénomène para-néoplasique.

Bichel (11), en 1949 décrit une réaction lymphoïde sanguine subleucémique (11 600 GB/mm3 dont 83 % de petits lymphocytes), médullaire (80 % de lymphocytes) et ganglionnaire apparue après un cancer de l'estomac et régressant sous l'influence de la radiothérapie.

3. — DECOUVERTE SIMULTANEE DES DEUX AFFECTIONS (Tableau n° 7)

A. — Tableau général

a) *Fréquence : le cancer et la leucémie sont découverts en même temps dans 50 % des cas.* Ce mode de début est réfuté par Loire (87)

qui reconnaît cependant qu'il peut exister de véritables débuts simultanés de leucémies et de cancers.

b) *Les circonstances de découverte sont variables.* Tantôt le malade est hospitalisé pour des signes cliniques imprécis. On va constater au cours de l'examen la double localisation. Il arrive que les affections soient dépistées l'une après l'autre, mais l'intervalle de temps entre les deux diagnostics est trop court pour permettre d'établir une notion de chonologie.

Tantôt il s'agit d'un cancer connu, par exemple cutané comme dans notre observation n° 4, ou évident par les signes cliniques (obs. 5). C'est au cours du bilan que l'on a la surprise de découvrir l'hémopathie.

Parfois la L.L.C. est mise en évidence par un examen hématologique systématique. Le cancer se révélant ultérieurement.

c) *Age, la plus jeune malade 38 ans,* est présentée par BERESFORD (7). Elle est porteuse d'un cancer du sein. Le malade le plus âgé a 88 ans. Il s'agit d'une localisation cutanée (KREBS et Coll., 77). L'âge moyen situé entre ces deux extrêmes est de 64 ans.

d) *Localisation du cancer de fréquence décroissante,* nous avons noté :

cancer cutanés	33 cas
digestifs	30 cas
pulmonaires	26 cas
uro-génitaux	16 cas
thyroïde	1 cas

RELATIONS ÉVOLUTIVES ENTRE CANCER ET L. L. C.

L'évolution des deux affections est en général brève comme dans nos trois observations (4, 5, 6) où la survie ne dépasse guère un an. Nous avons noté le développement de volumineuses adénopathies au niveau du territoire drainant le cancer (obs. 5).

Plus rarement elle peut être longue. Ainsi le cas d'AXELROD (4) en 1949 où un malade porteur d'une L.L.C. et de multiples épithéliomas spino-cellulaires de la face dont l'un était trop important pour être excisé. Luréthane eut un succès inattendu avec fonte des ganglions et nécrose avec diminution de volume du cancer qui peut alors être enlevé.

Parfois le traitement du cancer peut amener d'importantes rémissions. EVEN et Coll. (49) citent une L.L.C. (103 000 GB/mm3 dont 88 % au médullogramme) qui régresse spectaculairement (7 400 GB/mm3 dont 35 % de petits lymphocytes) sous l'effet de la radiothérapie, d'un cancer bronchique associé.

Récemment une observation analogue est publiée par DESPIERRES et Coll. (40) mais le malade ne survit que sept mois.

4. — DECOUVERTE D'UN CANCER A L'AUTOPSIE D'UN MALADE ATTEINT DE L.L.C. CONNUE

Cette éventualité, nous l'avons déjà signalé, augmente notoirement la proportion du cancer au cours de la L.L.C.

Deux possibilités peuvent en effet se voir :

— parfois le cancer latent est une surprise de l'autopsie,
— dans certains cas, le cancer ayant donné, du vivant du malade, des signes cliniques, sera confirmé ou révélé au cours de la nécropsie.

5. — EN CONCLUSION

1° L'apparition des deux néoplasies est simultanée dans 50 % des cas. Le pourcentage d'association décroît ensuite régulièrement jusqu'à la cinquième année. Le plus souvent la L.L.C. apparaît la première. Ces faits s'expliquent par la mortalité entraînée par les deux affections et notamment par le cancer dont l'évolution est en général plus sévère et plus courte que celle des L.L.C.

2° La modification du sex-ratio lorsque le cancer précède la leucémie est due à la forte incidence des localisations génitales féminines.

3° Le rôle de la radiothérapie nous apparaît assez important lorsque la découverte des deux affections n'est pas simultanée. Nous l'avons noté dans 38 cas sur 77 observations où les données concernant le traitement de la première maladie sont mentionnées.

4° On ne peut présumer de l'évolution générale de cette association. Chaque maladie devra donc être traitée avec énergie en utilisant les mêmes méthodes que celles employées lorsque chaque affection évolue de façon séparée.

TABLEAU N° 4

ORDRE D'APPARITION DES DEUX MALADIES

AUTEURS	Année	Simultanée	1 I	K I
BOUSSER et MATHE 17)	1954	47 %	32 %	21 %
PINEY (107)	1957	49 %	31 %	20 %
MOERTEL et HAGEDORN (98)	1957	44 %	27 %	29 %
FABER et BORUN (50)	1962	0 ?	84 %	16 %
LOIRE (106 cas litt) (87)	1964	41 %	26 %	33 %
BOUSSER et Coll. (18)	1964	18 %	53 %	29 %
COEUR (obs. pers.) (28)	1968	22 %	63 %	15 %
COEUR (litt.)		37 %	38 %	25 %
STAVRAKY (134)	1970	10 %	43 %	47 %
ACCAME (1)	1970	50 %	30 %	20 %

TABLEAU N° 5

CANCER SURVENANT APRES UNE LEUCEMIE

AUTEURS	Année	Sexe	Siège	Age L.L.C.	Age KC	Int.	Traitement éventuel
WARREN et Coll. (144)	1932	M	Peau	66	71	5	?
SCHEUFFLER (125)	1933	M	Peau	62	69	7	?
BRUCKNER (21)	1934	F	Col Utérus	59	61	2	Radio-Th.
PENZOLD (106)	1937	M	Estomac	75	79	4	Radio-Th.
BICHEL (10)	1940	M	Estomac	64	70	5	?
»	»	M	Estomac	54	56	2	Radio-Th.
WARREN ET Coll. (145)	1944	M	Colon	67	71	6	Radio-Th.
BERCK et Coll. (8)	1945	M	Larynx	65	70	5	?
SVEJDA et Coll. (137)	1951	F	Poumon	?	?	?	Radio-Th.
BERESFORD (7)	1952	M	Prostate	79	81	2	?
»	»	M	Estomac	48	53	5	Radio-Th.
»	»	M	Rectum	75	79	4	?
BOUSSER et MATHE (17)	1954	M	Rectum	74	76	2	Thorium X
»	»	F	Anus	50	52	2	?
FUSI (54)	1955	M	Larynx	45	48	3	Radio-Th.
ARLOTTI et Coll. (2)	1956	M	Peau	63	65	2	Radio-Th.
MOERTEL, HAGEDORN (98)	1957	M	Pulm.	59	64	5	Radio-Th.
PINEY (107)	1957	M	Rectum	67	69	2	?
»	»	F	Cavum	64	66	2	?
PISCIOTTA et Coll. (108)	1957	M	Estomac	53	81	28	Radio-Th.
BOCQUIEN et Coll. (15)	1958	?	Estomac	?	?	4	?
LAWRENCE et Coll. (82)	1959	M	Peau + Ves.	71	76	5	P 32
»	»	M	Peau	69	72	3	P 32
»	»	M	Peau	59	65	6	P 32 + R.-Th.
»	»	M	Peau	59	63	4	?
»	»	M	Rectum	49	74	25	?
»	»	F	Sein	59	67	8	P. 32
»	»	F	Ulterus	58	68	10	?
HOREAU et Coll. (67)	1960	?	Peau	47	57	10	?
CORNES et Coll. (33)	1961	F	Col Utérus	49	57	8	Radio-Th.
MESSERSCHMITT (95)	1962	M	Peau	62	65	3	?
HYMAN et Coll. (70)	1963	M	Rectum	76	79	3	Chloram.
»	«	F	Anus	54	61	7	Radio-Th.

TABLEAU N° 5

CANCER SURVENANT APRES UNE LEUCEMIE

AUTEURS	Année	Sexe	Siège	Age L.L.C.	Age KC	Int.	Traitement éventuel
MATHEZ (92)	1963	F	Foie	65	67	2	Chloram.
»	»	M	Rein	62	65	3	?
BERNARD (9)	1964	M	Col utérus	?	?	?	?
LOIRE (87)	1964	F	Prostate	58	63	5	Myleran
»	»	M	Rectum	58	61	3	Myleran
BOUSSER et Coll. (18)	1964	M	Peau	60	69	9	R.-Th. + Chlor.
»	»	M	Peau	70	78	8	P32 + CB1348
»	»	F	Anus	77	79	2	Radio-Th.
»	»	M	Sein	58	68	10	CB 1348
BROUTARD (20)	1964	F	Maxilliaire	60	65	5	Stomato.
BISTAL (12)	1964	M	Mélanome malin	67	70	3	Méla.
»	»	M	Poumon	60	71	11	?
CASTELMAN (24)	1966	M	Rein	39	48	9	?
MONTEMEZZI et Coll. (99)	1967	F	Colon	64	67	3	?
»	»	M	Poumon	69	73	4	?
COEUR (28)	1968	F	Peau	65	73	8	Chloram.
»	»	M	Peau	61	72	11	Radio-Th.
»	»	F	Peau	65	69	4	Radio-Th.
»	»	M	Peau	61	63	2	Radio-Th.
»	»	M	Peau	46	59	13	Rad.-Th.-Chlor.
»	»	M	Estomac	56	58	2	Chloram.
»	»	M	Estomac	54	69	15	Chloram.
»	»	M	Rectum	63	65	2	»
»	»	M	Rectum	58	61	3	»
»	»	M	Foie II	64	68	4	0
»	»	F	Utérus	72	74	2	Chloram.
»	»	F	Sein	41	53	12	Radio-Th.
»	»	F	Ethmoïde	65	68	3	T.E.M.
»	»	M	Plevre	60	62	2	Chloram.
HAMMOU (63)	1969	F	Thyroïde	85	?	?	?
»	»	F	Col utérus	81	?	?	?
ACCAME (1)	»	F	Peau	49	51	2	?
»	1970	M	Cœcum	63	66	3	?
BRETAGNE	1972	M	Larynx	46	49	3	0

TABLEAU N° 6

CANCER PRECEDANT LA LEUCEMIE

AUTEURS	Année	Sexe	Siège	Age KC	Age L.L.C.	Int.	Traitement éventuel
HUFGNAGEL et Coll. (68)	1931	M	Peau	72	75	3	?
SCHREINER et Coll. (126)	1934	M	Peau	61	70	9	Radium
»	»	M	Sein	68	70	2	Chir.
PULVERTAFT et Coll. (110)	1936	M	Peau	66	70	4	Radium
SAUPE (124)	1936	F	Sein	40	66	26	Chir.
ENGELBRETH et Coll. (47)	1941	M	Lèvre	51	66	15	Chir.
»	»	F	Peau	61	71	10	Chir.
»	»	M	Peau	72	76	4	Chir.
»	»	M	Peau	80	82	2	Chir.
DELCOURT et Coll. (37)	1943	F	Sein	66	71	5	Chir.
OVNOBOL et Coll. (104)	1943	M	Sein-Prost.	30-60	61	31-1	?
DELCOURT (38)	1944	M	Peau	68	73	5	?
BERESFORD (7)	1952	M	Peau	56	68	12	Chir.
»	»	M	Peau	73	75	2	Chir.
STAHL (133)	1952	F	Sein	71	73	2	?
BOUSSER et MATHE (17)	1954	M	Poumon	29	32	3	R.-Th. + Ch.
RENDU (113)	1954	F	Sein	75	79	4	Chir.
CATAN et Coll. (25)	1958	M	Estomac	71	74	3	?
LAWRENCE et Coll. (82)	1959	F	Utérus	41	71	30	Chir.
»	»	M	Rectum	48	60	12	Chir.
»	»	F	Peau	49	56	7	Rad.-Th.
SIMON et Coll. (131)	1960	F	Col utérus	?	?	?	Rad.-Th.
»	»	F	Col utérus	?	?	?	Rad.-Th.
»	»	F	Col utérus	?	?	?	Rad.-Th.
»	»	F	Col utérus	?	?	?	Rad.-Th.
CORNES et Coll. (33)	1961	M	Estomac	62	66	4	Chir.
»	»	F	Rectum	58	78	10	Chir.
MESSERSCHMITT (95)	1962	?	Peau	60	63	3	Electro-coag.
KREBS et Coll. (77)	1963	M	Peau	66	77	11	?
MATHEZ (92)	1963	F	Peau	49	68	19	Chir. + Rad.
HYMAN et Coll. (70)	1963	F	Recto-sig	77	84	7	Chloram.
»	»	F	Recto-sig	58	62	4	Chloram.
»	»	F	Rectum	73	82	9	?
VANDOR et Coll. (140)	1965	M	Peau	47	50	3	Radium
»	»	M	Peau	?	?	?	Chir.
»	»	M	Peau	50	54	4	?
COEUR (28)	1968	M	Peau	59	63	4	O
»	»	F	Rectum	69	75	6	Chir.
»	»	F	Utérus	36	55	19	Rad. + Chir.
»	»	M	Prostate	68	70	2	Chir.
ACCAME (1)	1970	M	Peau	54	69	15	?
BRETAGNE	1972	F	Sein	62	66	4	Ch. + R.-Th.
»	»	F	Col utérus	62	78	16	Rad.-Th.

TABLEAU N° 7

CANCERS DECOUVERTS EN MEME TEMPS QUE LA LEUCEMIE

AUTEURS	Année	Sexe	Siège	Age
LANNOIS et Coll. (81)	1895	F	Col Utérus	58
MARISCHLER (90)	1896	M	Sein	61
FUHS (53)	1927	M	Peau	56
SILBERSTEIN et Coll. (129)	1930	M	Rectum	72
GENEVRIER et Coll. (56)	1930	F	Poumon	67
MULLER ET Coll. (102)	1932	F	Sein	68
BUGHER (23)	1934	M	Prostate	68
SCHREINER et Coll. (126)	1934	M	Peau	66
»	»	M	Poumon	49
REICH (111)	1936	M	Sigmoïde	55
LISA et Coll. (85)	1940	F	Poumon	46
BICHEL (10)	1940	M	Estomac	76
DUSTIN (46)	1941	M	Estomac	70
ENGELBRETH et HOLM (47)	1941	F	Peau	69
»	»	F	Peau	83
»	»	M	Peau	75
GERTLER (58)	1942	M	Peau	74
KAST (73)	1942	M	Estomac	68
OVNOBOL et Coll. (104)	1943	M	Prostate	60
DELCOURT et Coll. (38)	1944	M	Voies biliaires	59
MORRISSON et Coll. (101	1944	M	Pancréas	58
WARREN et Coll. (145)	1944	M	Peau	58
LECHELLE et Coll. (83)	1946	M	Poumon	63
REISS et Coll. (112)	1957	F	Peau	58
VIDEBAECK (141)	1947	M	Peau	62
AXELROD (4)	1949	M	Peau	76
DIKERMAN (42)	1949	M	Poumon	68
EVEN et Coll. (49)	1950	M	Poumon	68
FISCHER et Coll. (51)	1951	?	Peau	?
SVEJDA et Coll. (137)	1951	F	Colon	67
»	»	F	Poumon	67
RIOL (115)	1951	M	Estomac	71
»	»	F	Rectum	50
KLEEMAN (74)	1951	F	Sein	57
BERESFORD (7)	1952	M	Peau	63
»	»	M	Peau	67
»	»	M	Peau	76
»	»	M	Peau	74
»	»	M	Peau	53
»	»	M	Peau	74
»	»	M	Peau	62
»	»	M	Peau	63
»	»	M	Estomac	65
»	»	M	Estomac	72
»	»	F	Sein	38
»	»	F	Sein	75
»	»	M	Vessie	70
»	»	M	Poumon	56
CORNILLOT et Coll. (34)	1952	F	Utérus	60

AUTEURS	Année	Sexe	Siège	Age
LIWTING et coll. (86)	1953	M	Poumon	64
BOUSSER et Coll. (17)	1954	M	Estomac	71
RENDU (113)	1954	F	Larynx	52
PISCIOTTA (108)	1957	F	Rectum	77
»	»	M	Vessie	76
»	»	M	Poumon	63
»	»	M	Poumon	79
»	»	F	Larynx	45
»	»	F	Rein	76
»	»	M	Rectum	69
CATTAN et DELAVIERE (25)	1958	M	Estomac	71
JOSELEVICH ET Coll. (71)	1958	M	Poumon	53
LAWRENCE et DONALD (83)	1959	M	Peau	50
»	»	M	Peau	71
»	»	M	Colon	57
»	»	F	Col utérin	69
»	»	M	Poumon	70
BOURDIAL et Coll. (16)	1959	M	Larynx	68
ROUJEAU et Coll. (118)	1959	M	Poumon	60
CORNES et coll. (33)	1961	M	Œsophage	64
MESSERSCHMITT et coll. (96)	1962	M	Poumon	49
HYMAN et coll. (70)	1963	F	Cæcum	55
»	»	M	Sigmoïde	77
»	»	M	Colon	69
»	»	M	Rectum	73
»	»	F	Recto-sigmoïde	67
CLAY et coll. (27)	1964	M	Foie	58
LOIRE (87)	1964	M	Recto-sigmoïde	48
»	»	M	Poumon	61
KREBS et coll. (76)	1964	M	Peau	88
BOUSSER et coll. (18)	1964	M	Poumon	55
»	»	M	Plancher buccal	54
»	»	M	Larynx	65
»	»	M	Larynx	70
»	»	M	Lèvre	70
»	»	M	Peau	?
ROUZAUD et coll. (119)	1967	F	Poumon	70
»	»	F	Vessie	70
»	»	F	Colon	70
GERARD et coll. (57)	1967	?	Estomac	62
COEUR (28)	1968	M	Peau	78
»	»	F	Peau	54
»	»	M	Peau	56
»	»	M	Peau	58
»	»	M	Estomac	63
»	»	M	Langue	52
»	»	M	Vessie	67
»	»	F	Peau	66
»	»	F	Peau	74
LEUTENEGGER et coll. (84)	1969	F	Utérus	55
CŒUR et Coll. (30)	1970	M	Larynx	71
ACCAME et coll. (1)	1970	M	Peau	46
»	»	M	Peau	73
DESPIERRE ET coll. (40)	1971	M	Poumon	64
BRETAGNE	1972	F	Peau	?
»	»	M	Larynx	63
»	»	F	Thyroïde	78

TABLEAU N° 8

TABLEAU CLINIQUE DE LA L.L.C.

	Adénopathies généralisées	localisées	Splénomégalie	Hépatomégalie	Leucocytose	Moëlle osseuse	γ G	Evolution
OBS. 1	++		percutable	0	358 000 99 % L.	97,4 % L	?	sévère
OBS. 2	0	sus-claviculaire	palpable	0	26 000 85 % L.	76,4 % L	?	favorable
OBS. 3	+++ secondaire		palpable secondaire	+	76 800 dt 94 % L. puis 4 400 dt 45 % L	72,2 % L	↓	sévère < 3 mois
OBS. 4	0	0	0	0	47 000 dt 91 % L. puis 104 000 dt 86 % L	76 % L	↓	courte 2 mois
OBS. 5	++	cervicales	palpable	0	360 000 dt 97 %	97 % L	↑	courte un an
OBS. 6	0	cervicales	percutable	++	300 000 300 000 dt 90 %	91,4 % L	↓	courte un an

TABLEAU N° 9

SIEGE DU CANCER SUIVANT LE TYPE DE LEUCEMIE

	L.L.C.		L.M.C.		L.A.	
	LOIRE	ACCAME	LOIRE	ACCAME	LOIRE	ACCAME
Peau et muq.	31 %	29 %	7 %	4 %	15 %	6 %
Digestif	29 %	29 %	41 %	23 %	15 %	20 %
Uro-génital	22 %	16 %	45 %	23 %	45 %	60 %
Broncho-pulm.	18 %	21 %	7 %		10 %	20 %
Autres		5 %		50 %	15 %	

3. - Le tableau clinique de la L.L.C.

1° LES ADENOMEGALIES

La palpation des aires superficielles peut montrer :

— l'absence totale d'adénopathie (obs. 4),

— l'existence d'adénopathies localisées à différentes aires ganglionnaires.

Souvent ces adénopathies drainent le territoire où siège le cancer. Nous avons déjà signalé cette éventualité que l'on observe dans notre sixième observation.

— Une atteinte généralisée à tous les territoires ganglionnaires (obs. 1, 3, 5), parfois prédominantes au niveau des aires drainant le siège du cancer (obs. 5). Les données concernant les ganglions profonds sont assez restreintes.

Le diamètre de ganglions varie entre un demi et plusieurs centimètres.

2° LA SPLENOMEGALIE

Elle peut être absente (obs. 4) mais le plus souvent, elle apparaît nettement augmentée. Percutable (obs. 1 et 6) ou palpable (obs. 2, 3 et 5), elle s'accompagne souvent d'une hépatomégalie (obs. 3 et 6). L'hypertrophie hépatique isolée (obs. 4 et 6) de Bousser et Coll. (18) est beaucoup plus rare.

3° L'IMPORTANCE DE LA LYMPHOCYTOSE

Nous avons observé une lymphocytose variant de 26 000 GB/mm3 (dont 85 % de petits lymphocytes, obs. 2) à 360 000 GB/mm3 (dont 97 % de petits lymphocytes, obs. 5) chez six de nos malades. Une infiltration lymphocytaire dela moëlle lui correspond.

Il peut s'agir d'une L.L.C. paucileucocytaire. Les perturbations de l'hémogramme sont plus modestes et s'accompagnent d'une invasion lymphocytaire de la moëlle, variable en intensité (Bichel, 10).

Exceptionnellement il s'agit d'une forme avec pancytopénie comme dans le cas de Waitz, Mayer et Mayer (143).

Les différentes possibilités évolutives de la leucémie ont déjà été signalées. A savoir, persistance, aggravation, ou rémission sous l'influence directe du cancer ou de son traitement.

4° L'HYPOGAMMA GLOBULINEMIE

Une telle étude a été réalisée chez quatre de nos malades.

On constate qu'il existe chez trois malades une hypogammaglobu-

linémie (obs. 3, 4, 6) et chez un malade une hypergammaglobulinémie (obs. 5).

L'immuno-électrophorèse montre que cette hypogamma-globulinémie atteint de façon variable les trois types d'immunoglobulines (Ig G, Ig A, Ig M).

Il ne semble pas que l'électrophorèse des protéines sanguines subisse de modifications particulières lorsque la L.L.C. est associée à un cancer.

5° NOS CONCLUSIONS

rejoignent celles des autres auteurs : Bousser et Coll. (18), Cœur (28). Il ne semble pas que le tableau clinique d'une L.L.C. associée à un cancer ait une particularité clinique quelconque.

Cœur (28) a voulu isoler une particularité sémiologique à ce type de L.L.C. : la rareté des cas sans adénomégalie, notion qui paraît évidente étant donné la rareté de certaine des L.L.C. sans adénopathies.

4. - Les localisations du cancer

La littérature comporte plus de 380 cas d'associations décrits parmi lesquels nous relevons :

— cancers cutanés : 138 soit 36 %
— cancers digestifs : 106 soit 27 %
— cancers uro-génitaux : 82 soit 21 %
— cancers respiratoires: 50 soit 13 %
— autres localisations : 3 %

Le cancer de la peau est celui qui est le plus fréquemment associé à une L.L.C. Notre étude en comporte 70 cas sur 220 observations soit 32 %.

Les dernières statistiques publiées en comportent également un très fort pourcentage. Bousser et Coll. (18), 25 %; Cœur (28), 12 cas sur 27 observations soit 44 %; Stavraky (234), 16 cas sur 30 observations soit 53 %; notre étude s'intègre bien dans ces données : 28 %. Si l'on compare cette incidence aux travaux de Dorn (43) en 1944, concernant la distribution générale des concers suivant le siège, l'épithélioma cutané (14 %) apparaît donc comme une localisation privilégiée au sein de l'association cancer - L.L.C. A la même époque, la littérature comportait au moins 22 cancers de la peau sur 52 cas d'association décrits soit 42 %. Bousser et Coll. (14) comparent en 1964, la fréquence du cancer suivant le siège au cours de l'association cancer - L.L.C.; de la morbidité cancéreuse isolée, en Grande-Bretagne en 1957 et aux Pays-Bas en 1958

Le cancer de la peau est deux fois plus fréquent au cours de l'association étudiée que lorsqu'il est isolé.

Prenant le problème dans un autre sens LOIRE (87) est frappé par la fréquence de la L.L.C. au cours de l'association cancer-leucémie : 37 observations sur 39 soit 90 % des cas. D'autre part le cancer de la peau représente au cours de l'association étudiée 31 % des cas alors qu'il est en cause dans 7 % des leucmies myéloïdes et dans 15 % des leucémies aiguës. ACCAME (1) en 1970 constate le même phénomène dans une revue de la littérature s'étendant de 1957 à 1966 : L.L.C. 29 %; leucémie myéloïde, 4 %; leucémie aiguë, 0 %. La L.L.C. est en cause 23 fois sur les 24 cas d'associations cancer cutané-leucémie publiées durant la période envisagée (tableau n° 9).

Que doit-on penser aujourd'hui de cette faveur? Le cancer de la peau, notamment de type baso-cellulaire, par son mode évolutif, sans généralisation, ni ganglionnaire ni viscérale relève plus de la dermatologie que de la cancérologie. De ce fait, une grande partie de ces tumeurs n'entrent pas dans les grandes statistiques du cancer, avec leur fréquence réelle. D'autre part, dès 1950, l'enquête de WATSON (146) à propos de l'incidence du cancer suivant le siège, en 1948 dans le SASKATCHEWAN laissait supposer qu'il serait beaucoup plus fréquent que ne voudrait la statistique de DORN (43) (25 % au lieu de 14 %).

Diverses hypothèses ont été soulevées. La richesse en tissu lymphoïde de la peau et la fréquence des atteintes cutanées de la L.L.C. ont parfois paru expliquer cette prédominance. CŒUR (28) note à propos de 365 observations de L.L.C. 38 manifestations cutanées. L'un de ces malades présente un épithélioma spino-cellulaire et une infiltration lymphocytaire de la peau. Rappelons l'observation de SCHEUFFLER (125) où le cancer se développe sur un infiltrat lymphocytaire, et l'interprétation pathogénique qu'il en donne. (La L.L.C. se serait comportée comme un véritable état pré-cancéreux).

Une notion de terrain a souvent été mise en cause. Il s'agit fréquemment de tumeurs multicentriques, véritables épithéliomatoses : ainsi ce malade de BERESFORD (7) qui présenta deux ans après l'ablation de deux cancers cutanés (face et thorax) une L.L.C.

En fait, cette prédominance nous semble s'expliquer par :

— l'âge avancé de ces malades porteurs de tumeurs cutanées, notamment lorsqu'il s'agit d'épithéliomas baso-cellulaires;

— la nette prédominance masculine. Nous avons compté 51 hommes pour 14 femmes soit un sex-ratio de 78 % en faveur du sexe

masculin (le sex-ratio de l'association en général s'établit autour de 66 %;

— la survie prolongée de ces malades, liée à la relative bénignité de ces tumeurs et à leur accessibilité au traitement.

Le type histologique lorsqu'il est précisé ne semble pas présenter de particularité. Il s'agit, dans la majorité des cas d'épithéliomas spino ou baso-cellulaires. Il existe quelques mélanomes malins : WARREN et EHRENREICH (145), GUNZ et ANGUS (62), BISTAL (12); un cancer malpighien kératinisant : CŒUR (28); un cancer des glandes sébacées : ARLOTI et LA PAGLIA (2). Nous avons noté une importante proportion de maladie de Kaposi dans les publications anciennes. La plus récente est due à HURIEZ et Coll. (69) en 1961.

LOIRE (87) attribue à l'association cancer cutané - L.L.C. une individualité évolutive. CŒUR (28) citant deux observations de KREBS et SCHWARTZ (78) en 1963 pense que l'hémopathie peut aggraver le cancer. Il souligne la découverte dans l'un des deux cas d'une agammaglobulinémie, dont on ne précise pas l'ancienneté.

Notre observation n° 5 montre la coexistence « pacifique » des deux maladies malignes.

Nous avons déjà envisagé ces modalités. Le cancer cutané ne nous a pas paru présenter de particularité évolutive.

Les cancers génito-urinaires sont, contrairement aux localisations cutanées, moins fréquents que ce que l'on attendait : 47 cas sur 220, soit 21 %; DORN (43), 43 %; WATSON (147), 30 %; BOUSSER et Coll. (18) comparent en 1964 la fréquence du cancer du sein au cours de l'association cancer-L.L.C., 83 %; de la morbidité cancéreuse isolée au Pays-Bas en 1959, 15,2 %; en Grande-Bretagne en 1957, 13,9 %.

La fréquence des cancers féminins dans ce groupe (sein-utérus) et la rareté relative de la L.L.C. dans le sexe féminin peuvent expliquer ce fait.

Nous avons été surpris par l'incidence élevée des cancers génito-urinaires féminins précédant une L.L.C. Cette fréquence est responsable d'une modificatioon du sex-ratio au sein de ce groupe : 23 hommes pour 20 femmes. Un certain nombre de ces cancers sont en apparence guéris après un traitement ayant souvent comporté une irradiation. C'est le cas de nos deux malades. L'une présentant une L.L.C. quatre ans après l'ablation du sein droit suivie de radiothérapie (obs. 1), l'autre dont la L.L.C. est découverte seize ans après une irradiation du col de l'utérus (obs. 2).

Le cancer digestif vient en deuxième position, 62 observations soit 28 %. La répartition n'est pas modifiée. On trouve une grande fréquence de localisations gastriques et recto-coliques. Si l'on ne précise pas le type de leucémie, une analyse récente (Accame et Coll., 1), montre une prédominance des tumeurs digestives au sein de l'association cancer-leucémie. Ce fait vient donc s'ajouter à l'actif de l'association cancer cutané - L.L.C.

Les cancers de l'appareil respiratoire sont plus rarement rencontés, 36 cas soit 16 %. Ce fait peut s'expliquer par l'évolution habituellement courte de ce genre de tumeur. Nos observations comportent un important pourcentage de localisations O.R.L.

Les cancers des autres appareils sont rarement en cause. Nous citerons :

— un cancer de l'ethmoïde : Cœur (28);

— un cancer de la carotide : Gunz et Coll. (62);

— un cancer du maxillaire inférieur : Moertel et Coll. (98);

— deux cancers de la thyroïde dont le notre (obs. 6) et un cas de Hammou (63).

En conclusion : nous soulignerons donc la situation privilégiée de l'association cancer cutané - L.L.C. et la dimiution du nombre de cancers génitaux féminins par rapport aux statistiques générales du cancer.

Ces réserves faites, nous pensons comme la majorité des auteurs (Bousser et Coll., 18; Waitz, Mayer et Mayer, 143; Cœur, 28) que la distribution du cancer suivant la localisation n'est pas modifiée lorsqu'il est associé à une L.L.C.

TENTATIVE D'INTERPRETATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Deux problèmes se posent si l'on essaie de comprendre les raisons de l'association cancer-L.L.C. :

1° Existe-t-il une relation entre la fréquence cancer et leucémie?

2° Quelle peut en être l'explication?

1° LES RELATIONS QUI UNISSENT CANCER ET L.L.C.

Ce ne sont pas comme nous l'avons déjà vu les simples lois du hasard.

Certes, la moyenne d'âge de survenue du cancer et de la L.L.C. se situe au même moment :

— 60 ans pour la L.L.C. (VIDEBAEK, 141);

— entre 60 et 70 ans pour les épithéliomas (WATSON, 147);

— 70 ans pour les malades chez lesquels s'associent L.L.C. et cancer (BOUSSER, 18).

En ce qui nous concerne, la moyenne d'âge se situe aux alentours de 68 ans.

En fait, l'insistance des auteurs à publier de telles associations et les études statistique de LAWRENCE (82) et FABER (50) tendent à prouver qu'une telle association n'est pas fortuite, et se rencontre deux à trois fois plus que ne le voudraient les simples lois du hasard.

2° QUELLE PEUT EN ETRE L'EXPLICATION ?

La notion de terrain au sens le plus large du terme devrait en être la raison essentielle. Cette notion de terrain recouvre :

— des facteurs génétiques : familiaux ou raciaux,

— des facteurs immunologiques,

— des facteurs thérapeutiques.

Nous allons envisager successivement :

a) *Facteurs génétiques.*

— La notion de sexe et une éventuelle influence endocrinienne ne donnent aucun résultat interprétable en raison de leur discordance (CŒUR, 28; BOUSSER, 18; HAMMOU, 63).

— L'existence de familles où la fréquence des affections malignes paraît particulièrement grande, nous amène à nous demander si l'association cancer et L.L.C. ne se verrait pas avec le maximum de féquence chez des malades dans la famille desquels on retrouve une fréquence anormale

de survenue de cancers. Nous retrouvons un tel fait pour le malade n° 5.

Certains auteurs rapportent ainsi de semblables antécédents dans la famille de cetains de leurs malades (MESSERSCHMITT, 95 et VIDEBAEK, 141). Mais ces phénomènes apparaissent comme occasionnels.

— L'étude de la répartition des groupes érythrocytaires parmi les malades atteints de L.L.C. et de cancer a conduit HYMAN (70) à isoler une particulière fréquence du groupe A alors que la fréquence de ce groupe érythocytaire chez les malades atteints de L.L.C. ou de cancer isolé recoupe celle de la population de la ville de New-York.

b) *Facteurs immunologiques.*

Les deux aspects de l'immunité naturelle de l'homme paraissent être atteints au cours de la L.L.C.

Ces anomalies pourraient expliquer la survenue de cancers au cours des L.L.C. connues ou les découvertes simultanées des deux affections.

— Il existe des anomalies de l'immunité humorale. La sensibilité aux infections bactériennes, la fréquence des hypogammaglobulinémies globales ou dissociées (CREYSSEL, 35) en sont la preuve. Les relier au développement d'un cancer est possible si l'on pense à la fréquence toute particulière de survenue des affections malignes au cours des hypogammaglobulinémies, des ataxies télangiectasies ou du syndrome de Wiskott-Aldrich (lymphomes malins plutôt qu'épithéliomas).

— Il existe des anomalies de l'immunité cellulaire. La diminution de la réponse lymphocytaire ou T.T.B. à la P.H.A. et aux antigènes vis-à-vis desquels le malade présente une allergie cutanée en est un des principaux témoins : 28 % des lymphocytes de malades atteints de L.L.C. sont sous l'aspect de lymphoblastes après 5 à 7 jours et non plus 2 à 3 jours; par ailleurs, jamais un pourcentage de 60 à 80 % des cellules en suspension ne subit une telle transformation comme chez les sujets normaux (RUBIN, 120; RUFFIE, 121).

C'est ainsi que DAMESHEK a pu qualifier la L.L.C. d'accumulation de lymphocytes non immuno-compétents.

Cette dernière anomalie de l'immunité serait plus directement en rapport avec la fréquence accrue des cancers au cours des L.L.C. et pourrait se rapprocher du mécanisme d'apparition du syndrome de Richter.

c) *Facteurs thérapeutiques.*

L'institution d'un traitement radiothérapique ou chimiothérapique d'un cancer ou d'une L.L.C. pourrait favoriser l'apparition de l'une ou de l'autre de ces maladies.

On a ainsi accusé les radiations dirigées sur un cancer du col utérin de provoquer dans les années qui suivent l'apparition de leucémies de tous types. Il s'agit rarement de L.L.C. ce qui correspond assez bien au fait que ce type d'hémopathie apparaît peu comme radio-induite.

Par contre, les chimiothérapies anti-néoplasiques peuvent entraîner l'apparition d'affections malignes soit en tant qu'immuno-suppresseur, soit en tant que substances cancérigènes. L'apparition d'affection maligne chez des malades greffés soumis à des chimiothérapies immuno-supressives et cytostatiques au long cours en est un exemple (PENN, 105). Parmi les 37 exemples recensés par cet auteur, on ne retrouve aucune L.L.C.

3° En conclusion de ces hypothèses physiopathogéniques, il semble que l'on puisse accuser l'âge du malade, la L.L.C., les traitements cytostatiques, voire le cancer lui-même de perturber les fonctions de surveillance du système immunologique. L'identification et la destruction de la cellule mutante anormale ne peut se faire. Ainsi la coïncidence cancer et L.L.C. obéirait à une perturbation immunologique et non aux lois du hasard.

CONCLUSIONS

L'association cancer et L.L.C. est connue depuis la fin du dix-neuvième siècle. Pendant longtemps il a semblé qu'il pouvait s'agir d'associations purement fortuites.

En réalité, la recollection des nombreux travaux qui concernent cette éventualité montre une fréquence trois fois supérieure à relle que l'on aurait pu attendre.

Les cancers les plus fréquents, paraissent être les épithéliomas cutanés, les moins fréquents sont les cancers génitaux de la femme.

Dans 50 % des cas on découvre le cancer et la L.L.C. en même temps. Il ne paraît pas y avoir de retentissement réciproque sur l'évolution des deux affections soit dans le sens d'une aggravation soit dans celui d'une évolutivité moindre.

Le facteur favorisant pourrait être une éventuelle dépression de l'immunité cellulaire, caractéristique essentielle des L.L.C.

Enfin, au point de vue pratique, il nous paraît important de rechercher derrière toute aggavation inexpliquée d'une L.L.C. en apparence peu évolutive, la possibilité d'une néoplasie viscérale surajoutée.

Vu : *le Président de Thèse,*
GADRAT.

Vu : *le Président de l'Université,*
LARENG.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 10 avril 1972

Le Président de l'Université Paul-Sabatier,
LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ACCAME E. A., MACCIONE E., TACCHELLA M. A., GANDUGLIA PIROUANO J. A. PERAZZO D. L.
Associacion de cancer y leucemia.
Sangre, 1970, **15**, 304.

2. — ARLOTTI O. et LA PAGLIA S.
Leukämia wad tumoren.
Progresso Med. 1956, **12**, 757.

3. — ASKANAZY M.
Lekämia wad tumoren.
Schweiz. Med. Wchsch. 1940, **70**, 29.

4. — AXELROD R.A. and BERMAN L.
Multiple squamous cells carcinoma of the skin associated with chronic lymphocytic leukemia.
Arch. Devon et Lyph. 1949, **60**, 625.

5. — BAUTERS F., DELMOTTE J.S. et HOUCKE M.
Association épithélioma digest-leucémie lymphoïde chronique et localisations digestives des leucémies lymphoïdes chroniques et des lymphosarcomes ganglionnaires (A propos de 12 observations).
Lille Méd. 1971, **16**, 393.

6. — BENNETT.
Mont. J. Med. Sci. 1851.
Bennet Leucocythemia 1852.
(cité par LOIRE).

7. — BERESFORD O.D.
Chronic lymphatic leukaemia associated with malignant disease.
Brit. J. Cancer, 1952, **6**, 339.

8. — BERK C.M. and MOVITT C.E.R.
Leukemia complicated by cancer.
M. J. Clin. Path. 1945, **15**, 246.

9. — BERNARD J.
L'association épithélioma-leucémie.
Press. Méd. 1964, **72**, 195.

10. — BICHEL J.
Lymphatic leukosis by carcinoma of the stomach.
Folia hémat. 1940, **64**, 91.

11. — BICHEL J.
Lymphatic leukemia and lymphatic leukemoid states in cancer of the stomach.
Blood 1949, **4**, 759.

12. — BISTAL Michel.
Association leucémie lymphoïde chronique et cancer. (A propos de 2 cas)
Thèse Méd. Strasbourg 1964, n° 36.

13. — BLANCHON P.
Les réactions leucémoïdes dans les cancers broncho-pulmonaires primitifs.
Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris 1960, **1**, 753.

14. — BOGDANOV V.V.
A combination of chronic lympholeukemia with gastric adenocarcinoma.
Probl. Gemat. 1965, **10**, 47.

15. — BOQUIEN et MERNCIS Y. et GUENEL J.-P.
Leucémie lymphoïde avec tumeur gastrique terminale après quatre ans et demi d'évolution.
Soc. Franç. Gastroentérol., 12, 10, 1958 (cité par CATTAN et DELAVIERE)

6. — BOURDIAL J., LALLEMAND Y. et SARFATI W.
Leucémie survenue chez un patient opéré de laryngectomie.
Ann. O.R.L. Paris 1959, **76**, 983-985.

17. — BOUSSER J. et MATHE G.
Association de cancer épithélial et de lymphomatose (leucosique ou non).
Sem. Hôp. Paris 1954, **30**, 821.

18. — BOUSSER J., ZITTOUN R., SIMONY D. et SCHAISON G.
L'association d'une leucose lymphoïde et d'un cancer lymphoïde et d'un cancer épithélial.
Sem. Hôp. Paris 1964, **40**, 2721.

19. — BRENNER A.J. and EPSTEIN B.S.
Lymphatic leukaemia complicated by carcinoma of the stomach.
Amer. J. Gasroentérol. 1956, **25**, 116.

20. — BROUTARD J.Ph.
Coexistence d'épithéliomas buccaux et d'une L.L.C.
Thèse Méd. Paris 1964, n° 823.

21. — BRUCKNER.
Lymphatische leukinie und partiocarcinum.
Arch. fur. gyn. 1934, **157**, 619.

22. — BRUOT B.
Contribution à l'étude des associations cancer-leucoses.
Thèse Méd. Paris 1961, n° 708.

23. — BUGHER J.C.
Probability of chance occurence of multiple malignant neoplasms.
Amer. J. Cancer 1934, **21**, 809.

24. — CASTELMAN B.
Case seconds of the Massachusetts General Hospital : fever and oliguria nine years after remission of chronic lymphatic leukemia.
New. Engl. J. Med. 1966, **274**, 1433.

25. — CATTAN R. et DELAVIERE P.
Association d'un cancer gastrique et d'une leucémie lymphoïde accompagnée d'anomalies des protéines sériques.
Arch. Mal. Appar. dig. 1958, **47**, 1226.

26. — CHRISTOL D.
Les frontières des leucoses.
Revue du Praticien 1955, **5,** 2603.

27. — CLAY A., CALVET G., DEMOILE A. et ADENIS L.
Hépatome et leucose lymphoïde.
Arch. Ana. Path. 1964, **12,** 37.

28. — CŒUR P.
L'association cancer-leucémie lymphoïde chronique.
Thèse Méd. Lyon, n° 141.

29. — CŒUR P., MOREL P., GENTILHOMME O.
L'association « cancer-leucémie lymphoïde chronique ». (A propos de 27 observations extraites d'une statistique de 365 leucémies lymphoïdes chroniques et d'une revue des cas de la littérature.
Sem. Hôp. Paris 1970, **46,** 791.

30. — CŒUR P., QUINCY R., GADOT P., VAUZELLE J.L. et MOREL P. — Coexistence d'un cancer du sinus piriforme et d'une leucémie lymphoïde chronique.
J. Fr. O.R.L. 1970, **19,** 311.

31. — COLE H.N. and CNUMP E.S.
Report of two cases of idiopathic hemorrhagie sarcoma (Kaposi) the first complicated with lymphatic leukemia.
Arch. of Dermat. Syph. 1920, **1,** 283.

32. — COLONNA P., ILBOUL G., BELKHODJA A. et BOULAHBAL M.
Leucémie lymphoïde chronique et lypernéphrome.
Soc. Méd. Alger, 5-11-1966 (Biblio. Sem. Hôp. Paris).

33. — CORNES I.S., JONES T.G. and FISHER G.B.
The incidence of carcinoma in patients dying from leukemia, malignant disorders of plasma cells and malignant lymphoma.
Britt. J. Cancer 1961, **15,** 200.

34. — CORNILLOT M. et CLAY A.
Etat leucémoïde au cours de l'évolution d'une tumeur maligne de l'utérus.
Soc. Anat. Paris, 6-3-1952.

35. — CREYSSEL R., MOREL P., PELLET M., MEDARD J., REVOL L. et CROIZAT P.
Déficit en gammaglobulines et complications infectieuses des leucémies lymphoïdes chroniques.
Le Sang 1958, **29,** 383.

36. — DEENSTRA H., VERCOOP M.C. et MINJER (de) A.
Lymphatische leucaemie en kanker.
Nederl Tydschr. Gencesk. 1949, **25,** 116.

37. — DELCOURT R.
Les tumeurs doubles à tissus histologiquement différents.
Bull. Assoc. Franç. Et. Cancer 1943, **31,** 128.

38. — DELCOURT R. et VAN VLEIT P.
Coexistence d'une leucémie lymphoïde et d'un carcinome.
Acta Med. Scand. 1944, **119,** 47.

39. — DESSAIVE P.
Considérations statistiques et anatomo-cliniques (A propos de 207 cas de cancer muliple).
Rev. Belge Path. 1947, **18,** 173.

40. — DESPIERRES G., BONNET P.A., PHELIP H. et PASQUER J.
Cancer bronchique et leucémie lymphoïde (A propos d'une observation personnelle).
Lyon Médical 1971, **226,** 313.

41. — DEWAY C.H. et HUNTER A.L.
Multiple primary malignant tumors : a review with a case report.
Guthrie Clin. Bull. 1946, **16,** 71.

42. — DIKERMAN E.
Epithélioma bronchique et leucémie lymphoïde.
Thèse Méd. Paris 1949, n° 232.

43. — DORN H.F.
Illness from cancer in the united slates.

I. Introduction.
II. Illness from cancer of specific sites classed in Broad groups.
III. Régional différences in illness from cancer.

Public Health Reports 1944, **59,** — I : 33; II : 65; III : 97.

44. — DOUTRE P. et BIRABEN.
Association de leucose lymphoïde et de néoplasmes épithéliaux digestifs.
Bordeaux Méd. 1965, **142,** 1884.

45. — DUBOIS-FERRIERE H. et RUDHARDT M.
Leucémie lymphocytaire chronique suivie d'un réticulo sarcome.
Schweiz. Med. Wsch. 1965, **95,** 1434.

46. — DUSTIN P.
Coexistence d'une leucémie lymphoïde et d'un carcinome gastrique.
Rev. belg. Sci. Med. 1941, 13, 199.

47. — ENGELBRETH, HOLM J.
Leukaemie of anden malign svnlst hos samma patient.
Nord. Med. 1941, **7,** 791.

48. — EVANS T.S., SWIRSKY M.Y. and CHERNOFF H.M.
Primary endothelioma of pleura report of case in patient with chronlc lymphatic leukemia.
Ann. Int. Med. 1946, **24,** 262.

49. — EVEN R., VIBERT J. et OUR M.
Leucémie lymphoïde et cancer du poumon.
Paris Médical 1950, **139,** p. 141.
S. Fr. Méd. Chir. Thor. 1950, **4,** 402.

50. — FABER M. and BORUN K.
Leukemia and malignant tumor in the same patient.
Brit. J. Haematol. 1962, **84,** 313.

51. — FISCHER W. and COHEN D.M.
Simultaneous occurence of Kaposi's sarcoma leukemia and diabete melli-

tus. Report of a case.
Amer. J. Clin. Path. 1951, **21**, 568.

52. — FREIDSON V.A., IKURALEVA V.V.
Leucemias cronicas en combinacion con neoplasmas malignos.
Vop. Onkol 1965, **11**, 29.

53. — FUHS.
Multizentrische Basalzel-lenepitheliome bei lymphatischer leukämie.
Dermat. Wscha. 1927, **85**, 1553.

54. — FUSI G.
Considerazioni su di una rara associazione morbosa in un caso di reticuolosarcoma gliando lare irradiato; évoluzione hemopatica del processo e coesistenza de un épitelioma laringuo.

55. — GELATI M. and VISIOLI O.
Tumoral medullary metastases in lymphoïd leukemia and lymphotic leukemoïd reactions in the course of malignant neoplasma.
G. Clin. Med. 1950, **41**, 1661 (Cité par MAYER, MAYER et WAITZ).

56. — GENEVRIER J., LORRAIN et COIRE.
Lymphadénome leucémique associé à un épithélioma du poumon.
Arch. Med. Chir. App. Resp. 1930, **5**, 195.

57. — GERARD A., DUPONT A., HOUCKE M. et PARIS J.C.
Association d'épithélioma gastrique et de leucémie lymphoïde.
Lille Médical 1967, **12**, 906.

58. — GERTLER.
Lympatische leukämie bei gleichzeitigen haut carcinonem.
Zentrabl. Hantund Gerchleckskrank 1942, **68**, 271.

59. — GIRAUD G., LATOUR H., LEV A., et TEMPER J.P.
Expression hémolytique d'un cancer gastrique.
Soc. Sc. Med. Biol. Montpellier et Litt. Médit. 1962.

60. — GRAPPE J.M. et BERTHIER G.
Association leucémie lymphoïde et épithélioma (A propos de deux observations).
Strasbourg Méd., av. 1965, **16**, n° 4, 254.

61. — GUICHARD A., LOIRE R.
Les carcinoleucémies.
Lyon Méd. 1965, **14**, 35.

62. — GUNZ F.W. and ANGUS H.B.
Leukemia and cancer in the same patient.
Cancer 1965, **18**, 145.

63. — HAMMOU J.C.
Les cancers multiples primitifs.
Thèse Méd. Paris 1969, n° 42.

64. — HAYEM G.
Un cas d'affection thyroïdienne avec leucémie.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1887, **4**, 494-9; 1888, **5**; 1888, **6**, 343.

65. — HELBIG W. y VOIGT K.G.
Zur frage der syntropic von leukiamie und carcinom.

Arch. Gesch. welstforsch. 1963, **21**, 213.

66. — HOFFMANN W.J.
J. Cancer 1934, **2**, 368.

67. — HOREAU J., BUREAU H. et ROBIN.
Epithélioma cutané au cours d'une leucose lymphoïde.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1960, **67**, 780.

68. — HUFNAGEL L. et DUPONT A.
Sarcomatose idiopathique de Kaposi et leucémie lymphoïde.
Bull. Soc. Franç. Dermatol. Syph. 1931, **38**, 656.

69. — HURIEZ C., DESMONS F., AGACHE P., BENOIT M. et BOMBART-THOREUX M.
Aspect clinique de maladie de Kaposi au cours d'une leucose lymphoïde.
Bull. Soc. Franç. Dermatol. Syph. 1961, **68**, 463.

70. — HYMAN G., ULTMANN J.E. and SHANETZ C.A.
Chronic lymphotic leukemia or lymphoma and carcimona of the colon.
J.A.M.A. 1963, **186**, 1053.

71. — JOSELEVITCH M., SUCARI L. et KLEIMANS M.
La asociation del cancer y la leucemia.
Press. Med. Argent. 1958, **45**, 2154.

72. — KAPPELER R. KREBS A. et RIVA G.
Klinik der Macroglobulinämie Waldenström.
Helvetica Medica Acta 1958, **25**, 54.

73. — KAST H.W.
Leukemoïd reaktionen bei malignant tumoren.
Dent. Arch. Klin. Med. 1942, **188**, 173.

74. — KLEEMAN L.R.
Lymphocytic leukemoïd reaction associated with primary carcinoma of the Breast.
Amer. J. Med. 1951, **10**, 522.

75. — KOURILSKY R., DEBRAY J., PIERON R. et DEMAY Cl.
Pseudo leucose lymphoïde et cancer bronchique.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1964, **18**, 313.

76. — KREBS A. and SCHWARTZ K.
Besonders bösartiger metastasier-render verlaug von Hantkarzi nomen bei chonisch-lymphatischer leukämie.
Schweiz. Med. Wschr. 1962, **1**, 15.

77. — KREBS A. and SCHWARTZ K.
Rapide Entwicklund von haut harzinomen bei chronich-lymphatischer leukämie mit immunobiologischen Störungen.
Dermatol. 1963, **127**, 52.

78. — KRUMBHAAR E.B.
Leukemoid blood pictures in varivers clinical conditions.
Amer. J. Med. Sci. 1926, **172**, 519.

79. — KURGAN J.
Bronchial cancer associated with leukemia.
Pol. Tyg. Kek. 1966, **21**, 1044.

80. — LANE C.G. et GREENWOOD A.M.
Lymphoblastome (mycosis fungoïde) avec leucémie lymphatique et sarcome hémorragique de Kaposi chez le même sujet.
Arch. of Dermatol. Syph. 1933, **97**, 643.

81. — LANNOIS M., REGAUD C.
Coexistence de la leucocythémie vraie et d'un cancer épithélial.
Arch. Méd. exp. Anat. Path. 1895, **7**, 254.

82. — LAWRENCE J.H. and DONALD Jr. W.G.
The incidence of cancer in chronic leukemia and in polycythemia.
Amer. J. Med. Sci. 1959, **237**, 488.

83. — LECHELLE P., VIALARD S. et ROSAY.
Un cas de L.L.C. sans splénomégalie, ni adénopathie périphérique évoluant de pair avec un cancer suppuré du poumon.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1946, **62**, 168.

84. — LEUTENEGGER M., COUDOUX P., CARON J. et LAVILLONNIERE E.
Association L.L.C.-cancer épithélial.
Ann. Méd. Pharm. Reims 1969, **6**, 337.

85. — LISA J.R., SOLOMON C. et GORDON E.J.
Leukemoïd reaction in carcinoma to skeletal and splenic metastases.
Amer. J. Cancer 1940, **110**, 227.

86. — LIWTING J., FICHOM I. et DEIZIN D.A.
Lymphocytic reaction and bronchial carcinoma.
New York state, J. Med. 1953, **53**, 84.

87. — LOIRE R.
Les carcinoleucémies.
Thèse Méd. Lyon 1964, n° 87.

88. — LORTHOLARY P., LEVACHER A., RIPAULT J., TEILLET F., BOIRON M. et BERNARD J.
Sur un cas de leucémie à grands lymphocytes avec réticulo-sarcome terminal.
Sem. des Hôp. 1967, **4**, 2529.

89. — MAC MANUS R.G. et SOMMERS S.C.
Significance of gastric polyp accompanying cancer.
Amer. J. Clin. Path. 1953, **23**, 746.

90. — MARISCHLER J.
Ein fall von lymphatischer leukämie und einem gravitz' schen tumor de rechlen niesen.
Wien Klin. Wschr. 1896, **9**, 686.

91. — MARQUES P. et RIVIERE R.
Association de cancer et de leucose.
J. Radiol. électro. 1955, **36**, 772.

92. — MATHEZ A.
De quelle manièr finissent les malades atteints de leucémie lymphoïde chronique ?
Thèse Médecine Paris 1963, n° 454.

93. — MAUTNER L.S.
Synchromons lymphatic leukaemia, bronchogenic carcinoma and hyper néphroma.
Canad. Med. Ass. J. 1950, **63,** 66.

94. — MAYER S., MAYER G. et WAITZ R.
Les syndromes paranéoplasiques d'expression hématologique.
Rapport Congrès Méd. de langue franç. 1965. Masson, éd., Paris.

95. — MESSERSCHMITT J.
Deux observations d'association lymphose-cancer épithélial.
Bull. Alg. de Carcinologie 1962, **13,** 93.

96. — MESSERSCHMITT J., ANGELETTI G., DELORT N., COLONNA J. et TRUMERU G.
Association lymphose-épithélioma à petites cellules du poumon.
Algérie Méd. 1962, **66,** 717.

97. — MOERTEL C.G.
Tumeurs malignes primitives multiples.
Berlin, Springer-Verlag. 1966, 108 p.

98 — MOERTEL C.G., HAGEDORN A.R.
Leukemia or lymphoma coexistant with primary malignant lesions (A review of the litterature and a study of 120 cas).
Blood 1957, **12,** 788.

99. — MONTEMEZZI L. et GALIMBERTI A.
Association de leucémie ou de lymphome malin et de cancer épithélial.
Fracastoro 1967, **60,** 450.

100. — MOREL L.
Les lésions cutanées des leucémies.
Thèse Méd. Paris 1956.

101. — MORRISSON M., FELDMAN F. and SAMWICK A.A.
Carcinoma and leukemia : report of two cases with combined lesions. Reviews of litteraure.
Ann. Int. Med. 1944, **20,** 75.

102. — MULLER et WERTHEMAN.
1932 (cité par LOIRE).

103. — OSGOOD E.E., SEEMAN A.J.
Treatment of chronic leukemias.
J. Amer. Med. Ass., 1952, **150,** 1372.

104. — OVNOBOL A. et TERKILOSEN Y.
Et tilfoede of sarcome, carcinome of leucose hoe samme patient.
Nord. Med. 1943, **20,** 1662.

105. — PENN.
Malignant tumors in organ trans plant recipients.
Ed. by Springer Verlang Berlin Heidelberg New-York 1970.

106. — PENZOLD H.
Leucémie et cancer.
Deutscher Arch. Klin. Med. 1937, **180,** 430.

107. — PINEY P.
Leucémie lymphoïde et cancer épithélial.
Thèse Méd. Lyon 1957.

108. — PISCIOTTA A.V. and HIRSCH-BOECK J.S.
Therapeutic considerations in chronic lymphocytic leukemia.
Arch. intern. Med. 1957, **99**, 334.

109. — POTOCZEK S., HIRNLOWA L., GIERMANSKI A et KARVECKI K.
Coexisting chronic lymphatic leukaemia with gastric cancer.
Pol. Tyg. Lek. 1951, **16**, 1408.

110. — PULVERTAFT R.
Multiple primary epithelioma in lymphatic leukemia.
Brit. J. Surg. 1936, **24**, 50.

111. — REICH C.
A case of adeno carcinoma of the sigmoïd with lymphoïd leukemia blood picture.
J. Cancer, 1936, **26**, 780.

112. — REISS F. and KONHEIM W.
Basal squamous cell épithélioma associated with leukemia.
Arch. Dermatol. Syph. 1947, **55**, 507.

113. — RENDU G.
La lymphose (contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradés), d'après 100 obsrvations.
Thèse Méd. Lyon 1954.

114. — REVOL L., GUIGNON P., et PINEY P.
L'association lymphose-cancer épithélial (A propos de quatre observations).
Lyon Méd. 1958, 569.

115. — RIOL J.
Leucémies, réactions leucémoïdes associées aux cancers.
Thèse Méd. Paris 1951, n° 463.

116. — ROSEN I.
Idiopathic hemorrhagic sarcoma and lymphatic leukemia.
Arch. Dermatol. Syph. 1943, **48**, 566 (cité par MORELL).

117. — ROSSLE.
Cité par ASKANAZY.

118. — ROUJEAUJ. et PERALDI P.
Leucémie lymphoïde et cancers bronchiques a formule histologique mixte.
J. Franç. Méd. Chir. Thor. 1959, **13**, 585.

119. — ROUZAUD M., LAMISSE F., JOBARD P., PELLETIER J. (Mme) et BERTRAND J.
Cancers multiples, vessie, colon, bronche, associés à une leucémie lymphoïde chronique. (A propos d'une observation).
Presse Méd. 1967, **75**, 195.

120. — RUBIN A.D., HAVEMAN K. and DAMESHEK W.
Studies in C.L.L. : further studies of the proliferative abnormality of the blood lymphocytes.

Blood 1969, **33**, 313.

121 — RUFFIE J., DUCOS J., COLOMBIES P., SALLES, MOURLAN A.M.
Existe-t-il des anomalies chromosomiques au cours des L.L.C.

Rev. Fr. Et. Cl. Biol. 1965, **10**, 525.

122. — SACHS W. and GRAY M.
Kaposi's sarcoma and lymphatic leukemia : report of a case with histologic, evidence of two diseases in he same lesion.

Arch. Dermatol. Syph. 1945, **51**, 325 (cité par MORELL).

123. — SAL G.F. — Lymphatic.
Leukemie blood picture but patho-antomical diagnosis of neoplasm.

Reuss. Med. Klin. 1933, **11**, p. 1149; cité par BICHEL.

124. — SAUPE E.
Bestrahlungswirkung bei gleichzeitlger erkrankung an aleukämischer lumphadenose und metastasierendem magerkarzinom.

Wien. Klin. Wschr. 1936, **49**, 1104.

125. — SCHEUFFLER A.
Carcinobildemg an einem Leukaimid.

Arch. Dermat. et Syph. 1933, **168**, 586.

126. — SCHREINER B.F. and WEHR W.H.
Cancer associated with leucemia.

Amer. J. Cancer 1934, **21**, 368.

127. — SCOTT R.B.
The place of radiotherapy in the treatment of chronic lymphoïd leukemia.
J. Fac. Radiologiste 1949, **1**, 61.

128. — SHAL G.F.
Two cases of lymphatic leukemia associated with malignant tumor.
Klin. Med. 1933, **11**, 1149.

129. — SILBERSTEIN E. und PECHTEREWA L.N.
Einbeitrag zur frage der lymphatische reaktion (lymphatisches blutbild bei einen falle von Mastdarmkrebs).

Wien. Arch. J. in Med. 1930, **19**, 47.

130. — SILHOL J.
L'examen du sang en chirurgie.

Rev. de Chir. 1901, **23**, 734.

131. — SIMON N., BRUCER M. and MAYER R.
Radiation and leukemia in carcinoma of the cervix.

Radiology 1950, **74**, 905 (résumé *in Blood* 1962, 17, 258).

133. — STAHL J.
Lymphatich leukämie und karzinom.
Zeitschr. Arztl. Forbild. Lena 1952, **46**, 234.

134. — STAVRAKY K.M., WATSON T.A., WHITE D.F. and MILES E.M.
Chronic lymphocytic leukemia and subsequent cancer in the same patient.
Cancer 1970, **26**, 410.

135. — STEINBERG B. et MARTIN R.A.
Leukoazglutination relation of leukemia to cancer.
Acta Hoemat. 1958, **19**, 241.

136. — STOBBE H.
Syntropic von chronischer lymphadenose und plasmozytom.
Acta haemato 1962, **27**, 180.

137. — SVEJDA J., SVOBODA K., MIRKOS D. et KOSTCHIK K.
Two cases of lymphatic leukemia and cancer.
Acta radiol. Cancerol. Bohemasloven 1951, **5**, 40.

138. — THEMEL K.G.
Uber das zusammensheffen von Bronchiacharzinom und leukämie.
Medizinische 1955, **1**, 186.

139. — TULLIS.
Cité par HAMMOU.

140. — VANDOR F., NEMETH G.
Gemeinsames vorkommes von lippenkrebs und lymphoïden leukemic.
Acta Med. Acad. Sci. Bung. 1965, **21**, 31.

141. — VIDEBAEK A.
Heredity in human leukemia and its relation to cancer.
1 volume Diss. Copenhagen, **13**, 1947.

142. — VIRCHOW R.
Weisses blut und Miltztumoren.
Med. Ztg 1846, **15**, 157.

143. — WAITZ R., MAYER S. et MAYER G.
Les aplasies médullaires de l'adulte, leur étude anatomo-clinique.
Sem. des Hôp. de Paris 1964, **40**, 163-180.

144. — WARREN S. and GATES O.
Multiple primary malignant tumors.
Am. J. of cancer 1932, 1358.

145. — WARREN and EHRENREICH T.
Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer.
Cancer Res. 1944, **4**, 554.

146. — WATSON T.A.
Incidence of cancer in saskatchevan in 1948.
Canadian J. of public Health. 1950, **41**, 308.

147. — WATSON T.A.
Incidence of multiple cancer.
Cancer 1953, **6**, 365.

148. — WEITZEL R.A.
Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cell.
Cancer 1958, **11**, 546.

149. — WENIG H. und LONGE H.
Leukämie und genital karzinoms.
Zbl. Gynäk. 1958, **80**, 925.
Cité par GUNZ et ANGUS.

150. — WHIPHAM T.
Splenic leukemia with carcinoma.
Tr. Path. Soc. London 1878, **29**, 313.

151. — WINANS H. M.
Leukemoïd blood picture in pseudomucinous cyst and papillary adenoma of the ovary.
Am. J. M. Sc. 1931, **181**, p. 251.